

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

766

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges-Jules BRÉHIER

Né le 17 Avril 1902, à PARIS (Seine)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

DES SPLÉNOMÉGALIES
FAMILIALES

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges-Jules BRÉHIER

Né le 17 Avril 1902, à PARIS (Seine)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

DES SPLÉNOMÉGALIES FAMILIALES

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

I. — Professeurs

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale.....	
Chimie médicale.....	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	
Pathologie médicale et générale.....	
Pathologie chirurgicale.....	
Anatomie pathologique.....	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale.....	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive.....	
Médecine légale.....	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	
Pathologie expérimentale et comparée.....	
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	
Clinique médicale.....	
Hygiène et clinique de la première enfance.....	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	
Clinique des maladies du système nerveux.....	
Clinique des maladies infectieuses.....	
Clinique chirurgicale.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique urologique.....	
Clinique d'accouchements.....	
Clinique gynécologique.....	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	
Clinique thérapeutique médicale.....	
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	
Professeurs sans chaire.....	

MM.

ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
DESGREZ.
Robert DEBRE
BRUMPT.
BAUDOUIN.
CHEVASSU.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL.
LAVASTINE
FIESSINGER.
Maur. VILLARET
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBE.
LEREBOULLET.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
BRINDEAU.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
N.
OMBREDANNE
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
SERGEANT.
BEZANÇON.
MATHIEU.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
VERNE.
MOCQUOT

II. — Agrégés en exercices

MM.

BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	Pathologie chirurgicale
D'ALLAINES.	

MM.

GAYET	Physiologie.
G'ROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri...	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.

MM.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 FORTES Obstétrique.
 RICHT Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale
 BESANÇON (J.) Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT..... Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-
 LEMAIRE.... Parasitologie

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ABRAMI
 ALAJOUANINE .
 AUBERTIN
 BRULÉ
 CHABROL
 CHIRAY
 DONZELOT
 DUVOIR
 LIAN
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SEZARY
 Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 HEITZ-BOYER
 MOURE
 QUENU
 SCHWARTZ
 VELTER
 EGALLE
 GUENIOT
 LE LORIER.....
 LEVY-SOLAL ...
 METZGER
 Clinique chirurgicale
 Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 FREY Stomatologie
 CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A la Mémoire de mon Frère aîné PIERRE BRÉHIER

Tué à la Bataille de la Somme (1916)

A la Mémoire de ma Marraine

Madame BERTHE BRIDRÉ

A MES FRÈRES

A Monsieur le Docteur HEINS

A Monsieur le Professeur NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
Médecin de l'Hôpital Necker

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

- 1925 M. le Docteur RAOUL BAUDET.
1926 M. le Professeur Agrégé S. I. DE JONG (*in memoriam*).
1927 M. le Docteur LORTAT-JACOB (*in memor.*).
M. le Professeur agrégé LEVY-SOLAL.
1928 M. le Professeur agrégé JEAN HUTINEL (*in memoriam*).

Internat provisoire

- 1929 M. le Docteur POULARD.
M. le Docteur DUJARIER (*in memoriam*).

Internat

- 1930 M. le Docteur RENÉ BENARD.
1931-32 M. le Professeur agrégé GUY-LAROCHE.
1932-33 M. le Professeur agrégé M. GARNIER.
1933-34 M. le Docteur E. APERT.
M. le Docteur R. BENDA.
1934-35 M. le Docteur PRUVOST.
M. le Docteur GRENET.
M. le Docteur ROUHIER.
M. le Docteur NICAUD.

DU MEME AUTEUR

L'Indoxylémie, test d'insuffisance rénale ; sa valeur séméiologique. par MM. GUY-LAROCHE, GRIGAUT (A.), SÉRANE et BRÉHIER. (*Journ. Méd. Franç.*, T. XXII, n° 7, juill. 1933, p. 239).

Nanisme rénal avec rachitisme tardif. par MM. E. APERT, BRÉHIER et FERROIR. (*Bull. S. M. H.*, 9 fév. 1934).

Deux observations de Nanisme rénal sans déformations osseuses (Nanisme rénal fruste). par MM. E. APERT et BRÉHIER. (*Bull. S. M. H.*, 9 fév. 1934).

De la vaccination curative des broncho-pneumonies non tuberculeuses. par G. BRÉHIER. (*Rev. de Pathol. comparée*, juin 1934).

Erythème infectieux (Discussion avec la fièvre bouton-neuse). par MM. GRENET, ISAAC-GEORGES et BRÉHIER. (*Soc. Péd.*, 29 janv. 1935, p. 737).

INTRODUCTION

En une période de quelques mois, trois cas de splénomégalias familiales ont été observés dans le service de notre Maître, le Docteur Grenet, à l'Hôpital Bretonneau. A ce propos, il nous a paru intéressant de reprendre l'étude de cette vaste question de la pathologie.

D'emblée, il nous faut établir que ces affections familiales englobent des faits assez différents de maladies héréditaires et de maladies non héréditaires. Ce sont des maladies congénitales atteignant plusieurs membres de la même famille ; mais les unes accidentellement et sans tendance à se transmettre à la descendance, les autres de façon au contraire héréditaire mendélienne.

Dans ce dernier groupe, nombre d'affections sont bien connues.

Dans le cadre au contraire des maladies familiales non connues comme héréditaires, il y a lieu d'établir des distinctions. D'abord, certaines maladies familiales sont suffisamment meurtrières pour ne pas permettre à leur sujet l'étude d'une hérédité dans les lignées atteintes. A côté de cela, il en est qui affectent le caractère héréditaire récessif collatéral, lequel demande, pour être reconnu, la poursuite de l'observa-

tion prolongée dans le temps et étendue largement parmi les membres de la famille, sinon la nature familiale en sera seule connue et l'hérédité ignorée. Enfin il y a celles qui sont accidentelles, qui frappent une fratrie et s'en tiennent là.

Cette distinction s'impose dès maintenant afin de bien établir que nous n'ignorons pas les différences qui peuvent séparer dans ce sens un ictère hémolytique héréditaire de tel syndrome splénomégalique familial que nous envisagerons plus loin.

D'ailleurs, nous venons d'essayer de le montrer, en pratique une maladie se présente avec son caractère familial bien avant qu'en soit connue la signification exacte, héréditaire ou non. Et c'est dans ce sens volontairement élargi que nous envisagerons d'abord l'étude des splénomégalias familiales.

Elles comportent des maladies bien connues, telles que l'ictère hémolytique, la splénomégalie hémolytique, le purpura chronique splénomégalique, la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick. Elles groupent également des faits moins bien connus, tels que certains *syndromes splénomégaliqes* dont la place en nosologie est imprécise; nous en rapportons plus loin deux observations.

Enfin dans l'entourage du malade, ou des malades, on trouve des splénomégalias ne se rattachant à aucun syndrome, aucun signe clinique ne les accompagne, ni aucun caractère décelable par les examens de laboratoire, ni par les épreuves fonctionnelles, connues à ce jour; on ne trouve, chez les sujets porteurs de ces

splénomégalties isolées, aucun témoin d'une dysfonction ni d'un trouble métabolique, ni d'une réaction anatomique systématisée comme celle du système réticulo-endothélial par exemple.

Nous envisagerons dans cette étude, dans un premier chapitre :

Les diverses *splénomégalties familiales* :

a) les *maladies caractérisées*, ictère hémolytique, purpura chronique splénomégaltique, maladie de Gaucher, qui sont familiales et héréditaires, et la maladie de Niemann-Pick, familiale;

b) les *syndromes splénomégaltiques*, qui se sont montrés familiaux et dont nous ignorons l'hérédité.

Dans un deuxième chapitre, le caractère commun : *familialité*.

Dans un troisième chapitre, une vue d'ensemble sur ces faits.

Dans un quatrième chapitre, quelques notions du diagnostic et du traitement.

CHAPITRE PREMIER

LES DIVERSES SPLÉNOMÉGALIES FAMILIALES

Parmi les maladies caractérisées qui en font partie, nous laisserons volontairement de côté les splénomégalias familiales hérédosyphilitiques, qui ne sont qu'une modalité de l'hérédosyphilis, sans mériter, semble-t-il, d'être envisagées dans leur ensemble dans un chapitre à part. Disons d'ailleurs qu'elles affectent parfois l'allure d'un ictère hémolytique ou d'un purpura et se présentent alors tout naturellement au diagnostic étiologique de ces affections. Cette question du diagnostic est d'ailleurs un point essentiel, d'autant plus qu'il peut être difficile et prêter le champ à une vaste discussion étiologique des splénomégalias familiales en général interprétée par chacun selon ses propres tendances, et dont nous avons connu l'écho récemment à la Société Médicale des Hôpitaux (26 octobre 1931).

Nous laisserons également l'anémie à hématies falciformes avec splénomégalie, type Cooley, jamais observée en France jusqu'à la toute récente observation de Péhu, à Lyon, qui la rencontra chez des Sardes, alors que jusqu'à présent elle a surtout été rencontrée dans les races noires et exceptionnellement par Cooley chez des Grecs.

Nous envisagerons successivement :

les ictères hémolytiques et les splénomégalies hémolytiques ;

le purpura chronique ou maladie de Werlhoff ;

la maladie de Gaucher.

la maladie de Niemann-Pick.

L'ictère hémolytique

Ce groupe réunit les faits les plus nombreux certes dans l'ordre des splénomégalies familiales.

Dès 1897, G. Hayem en décrit de façon définitive l'aspect clinique sous forme d'ictère chronique splénomégalique. Il ne manque à sa description que la notion de familialité que Minkowski en 1900 et Gilbert, Castaigne et Lereboullet devaient bientôt mettre en évidence et la notion également de l'hémolyse dont Minkowski a le grand mérite de reconnaître le témoin dans les infiltrations de l'épithélium rénal par le pigment ferrugineux d'origine hématique. Il voit là l'effet d'une déglobulisation dont il rapporte le siège à la rate. En France, Chauffard, en 1907, démontre l'origine hémolytique de l'ictère après avoir étudié et mis au point une technique de recherches de la fragilité globulaire, il croit cette dernière à la base du phénomène. Widal, Abrami et Brulé, en 1907, étendaient encore le rôle de cette fragilité en découvrant un procédé plus sensible pour la mettre en évidence par l'étude des hématies déplasmatisées et lavées.

L'année suivante, Chauffard et Troisier montrent que l'on peut déceler des hémolysines dans le sang de certains sujets atteints d'ictère hémolytique.

Ensuite se multiplient les études de physio-pathologie qui, avec leurs corollaires les tentatives thérapeutiques, dominent la littérature.

La symptomatologie en est bien connue. C'est le tableau banal de l'ictère chronique d'une durée indéfinie avec poussées paroxystiques passagères. C'est à l'occasion d'un de ces paroxysmes en général qu'on voit les malades. Chez l'enfant il s'agit souvent de la première poussée ictérique ou subictérique même, et parfois à l'occasion d'un épisode abdominal qui en masque plus ou moins l'aspect.

Au moment de ce paroxysme on observe l'ictère, souvent encore léger, teintant à peine les téguments, parfois simple subictère colorant les conjonctives, mais qui peut d'ailleurs avoir moins attiré l'attention par lui-même que la pâleur anémique. Les urines ne sont pas foncées, elles ne donnent pas la réaction de Gmelin pour les pigments biliaires ni la réaction de Hay pour les sels biliaires. C'est l'ictère acholurique. Les selles restent colorées. Cependant, parfois on assiste à une décoloration passagère de fèces de même qu'à la présence de pigments dans l'urine. L'urobilinurie est toujours observée. Le foie est augmenté de volume, lisse, non déformé, non induré, son bord inférieur facilement palpé sous les fausses côtes. La rate est augmentée de volume de façon plus considé-

nable : très grosse en général au moment de ces crises, palpable, ferme, sensible souvent; elle est d'un volume variable suivant le sujet, mais surtout variable au cours ou en dehors des accès, comme le foie d'ailleurs, mais de façon plus nette ; elle varie d'un examen à l'autre ; cette variabilité peut même avoir un certain intérêt diagnostique avec tant d'autres splénomégalias peu ou pas variables.

En outre, on peut noter de la fièvre ; parfois des troubles fonctionnels cardiaques.

Il n'est pas rare chez l'adulte, mais on l'observe moins chez l'enfant, que ce paroxysme s'accompagne de troubles douloureux à type de colique hépatique ou de douleurs de l'hypochondre gauche.

On apprend généralement par l'interrogatoire que l'enfant a déjà présenté des troubles semblables qui ont été considérés comme embarras gastriques, troubles intestinaux ; ou bien qu'il s'est quelquefois plaint de son abdomen ; qu'il a présenté de la pâleur persistante dans ces circonstances; ou bien même encore qu'il a toujours été un peu jaune ou qu'il le devient souvent et que la même tendance existe chez d'autres sujets de sa famille.

L'examen du sang comportera une numération globulaire, une formule leucocytaire, une recherche des hématies granuleuses ou réticulocytes par coloration vitale extemporanée sans fixation, une recherche de la fragilité globulaire, une recherche des hémolysines. On observe, au cours des paroxysmes, une anémie qui peut parfois atteindre des degrés fort élevés et pren-

dre l'aspect d'anémie pernicieuse entre 2 et 1 millions, plus souvent la numération des globules reste aux environs de 3 millions. La polychromatophilie, l'anisocytose peuvent se voir surtout dans les formes sévères et la poïkilocytose même. La microcythémie est habituelle, signe sur lequel a insisté Chauffard et assez particulier à l'ictère hémolytique.

L'étude de la formule leucocytaire révèle une réaction myéloïde discrète dont témoignent de rares myélocytes et quelques hématies nucléées.

Les hématies granuleuses, ou réticulocytes, vues d'abord par Chauffard et N. Fiessinger, qui en faisaient un signe de l'ictère familial, sont considérées aujourd'hui comme des éléments jeunes non encore à maturation, appartenant à toutes les anémies orthoplastiques, mais atteignant ici des chiffres parfois énormes de 15 à 20 % et davantage.

La fragilité globulaire est accrue pendant les paroxysmes, c'est-à-dire que l'hémolyse commence dans des solutions salines à une concentration supérieure à 4,5, elle est totale avec une concentration supérieure à 2. Cette fragilité est d'ailleurs variable d'un malade à l'autre et ne présente en tout cas aucun parallélisme avec le degré de l'anémie, et même les exemples de splénomégalie hémolytique sans ictère montrent qu'il n'y a pas de parallélisme entre cette fragilité et l'ictère. C'est ainsi qu'on a pu voir des fragilités considérables évoluer sans ictère et sans anémie. En outre, bien que Chauffard ait voulu lui faire jouer le premier rôle dans la maladie, elle n'est pas pathogno-

monique et peut s'observer, quoique rarement, dans d'autres circonstances (ictères hépatiques en particulier). Enfin elle est inconstante ; elle peut aussi manquer lorsqu'on la recherche par la méthode habituelle et être cependant mise en évidence par la méthode des hématies déplasmatisées de Widal, Abrami et Brulé. Un autre point important est qu'elle est variable dans le temps et très souvent manquante entre les paroxysmes pour ne reparaître que transitoirement avec eux.

Il n'y a habituellement pas d'hémolysines dans le sérum.

Enfin notons que la coagulation est normale, la rétraction du caillot également.

Le sérum est jaunâtre avec réaction de Gmelin positive.

Ces paroxysmes évolutifs disparus, il persiste en général un très léger subictère ou parfois plutôt une certaine coloration jaunâtre particulière des téguments sans être ictérique ; les urines sont urobilinuriques, les selles colorées parfois foncées, brun-roussâtre ; la splénomégalie est moindre mais reste perceptible parfois palpable et sujette encore à variations ; l'anémie reste souvent un peu plus marquée qu'avant ou ne se relève que très lentement à son chiffre initial d'ailleurs déficient ; les stigmates sanguins de réaction myéloïde et de réticulocytose en dépendent ; la microcythémie peut persister ; la fragilité globulaire peut avoir disparu. L'activité physique

de l'enfant est conservée, bien que souvent il s'agisse de sujets plus calmes, plus tranquilles qu'il n'est habituel à leur âge, plus vite fatigués ou essoufflés que leurs camarades.

Cependant, la maladie persiste ainsi, chronique, indéfinie, durant toute la vie du sujet avec ses paroxysmes, en permettant une nutrition satisfaisante et la conservation des forces, et sans entraîner de cachexie.

L'évolution est parfois exposée à des complications qui sont surtout douloureuses : spléniques, ou vésiculaires à type de coliques hépatiques, ou bien anémiques par déglobulisation, parfois dangereuse, ou enfin ce peut être une crise d'hémoglobinurie qui peut survenir au moment d'un paroxysme.

Ainsi caractérisé dans son aspect général, l'ictère hémolytique peut se présenter avec des degrés de gravité assez divers où tous les intermédiaires s'observent entre l'affection parfaitement tolérée, compatible avec une vie normale et les états d'anémie marquée revêtant soudain une gravité menaçante ou entraînant une altération profonde de l'état général, capable d'entraver la nutrition générale et la croissance chez nos jeunes sujets.

Ainsi se sont individualisées quelques formes cliniques.

L'ictère splénomégalique de Hayem, généralement bien toléré, chez un sujet présentant une teinte jaunâtre depuis sa naissance, une très grosse rate, une fragilité globulaire très marquée. Mais l'état général est bien conservé, ce qui a fait dire que « c'est un ic-

térique bien plus qu'un malade ». C'est un état congénital, héréditaire et familial, mais qui pourrait d'ailleurs également être acquis, selon Widal, Abrami et Brulé.

L'anémie *pernicieuse ictérigène*, davantage observée chez l'adulte, mais parfois aussi chez le nouveau-né, réalise au contraire un tableau dramatique : début brusque avec anémie profonde, ictère modéré avec fèces normales, gros foie, rate augmentée de volume, évolution paroxystique, l'anémie procédant par crises atteignant parfois des chiffres extrêmes, d'un million par exemple, avec élévation de la valeur globulaire, altérations globulaires souvent marquées : chromaphilie, anisocytose, poïkilocytose, abondance d'hématies granulo-filamenteuses, leucocytose, une réaction myéloïde surtout marquée après une crise de déglobulisation. La fragilité globulaire n'atteint généralement pas ici les degrés extrêmes qu'elle peut avoir dans l'ictère splénomégalique et c'est dans ces cas souvent que la méthode des hématies déplasmatisées et lavées est nécessaire pour la mettre en évidence. La poussée passée, l'anémie se répare plus ou moins, mais parfois aussi on assiste à une aggravation rapide qui peut s'accompagner d'hémoglobinurie et entraîner la mort. C'est le tableau de l'ictère hémolytique acquis, qui s'oppose à la forme précédente de l'ictère hémolytique congénital ; cette opposition pathogénique apparaît assez arbitraire ; il n'en reste pas moins qu'en présence de tels faits il faut s'assurer par une analyse minutieuse qu'il n'existe pas d'étiologie des

ictères hémolytiques acquis avant d'accepter l'idée d'une affection congénitale, et éliminer toute possibilité d'infection aiguë, de paludisme, de syphilis, d'intoxication par naphtol, naphtaline, couleurs d'aniline, hydrogène arsénié, champignons, parasitoses : lombricose, ankylostomiase, ou d'intoxication médicamenteuse par l'extrait de fougère mâle.

Dans de tels cas d'anémie ictérigène, il arrive que la résistance globulaire soit normale aux épreuves avec le sang total aussi bien qu'avec les hématies déplasmatisées, expérimentée au contact des solutions hypotoniques aussi bien que des sérums expérimentaux. Alors la recherche des hémolysines du sérum, autolysine ou isolysine, prend toute sa valeur. La présence de ces hémolysines peut d'ailleurs être transitoire, apparaître lors des poussées d'ictère et d'anémie. Il paraît d'ailleurs difficile de dire si elle est la cause ou l'effet de la destruction globulaire, puisqu'on en observe parfois, au moment des crises de déglobulisation, dans des ictères splénomégaliques dits par fragilité globulaire, et parfois aussi au cours de maladies infectieuses ou d'intoxication chloroformique. Ces *ictères hémolytiques hémolysiniques* révélés par les études de Chauffard et Troisier laissent, par le caractère parfois épisodique du pouvoir hémolytique du sérum, entrevoir la parenté que peuvent présenter avec eux certains faits d'ictères familiaux, d'ictère splénomégalique, d'anémie avec ictère, dans lesquels ne furent trouvés ni fragilité globulaire, ni hémolysines du sérum, et dont quelques-uns furent heureusement influencés par la splénectomie (Chabrol).

Reconnaître un ictère hémolytique est en général assez aisé pour peu seulement qu'on y pense en présence de troubles douloureux vésiculaires ou de l'hypochondre gauche, de poussée d'ictère ou d'anémie, chez un sujet porteur de splénomégalie et dont la famille apparaît entachée d'ictère ou d'une « maladie du foie » qui a frappé plusieurs des membres. Les caractères mêmes de l'ictère, acholurique avec anémie et splénomégalie le distinguent des autres affections ictérigènes. L'anémie hémolytique peut dans une forme sévère présenter un diagnostic plus difficile avec l'anémie pernicieuse qui peut, elle aussi, être ictérigène et évoluer avec paroxysmes: la microcythémie, la réticulocytose élevée en l'absence de cure de Whipple sont en faveur de la maladie hémolytique, tandis que mégalocytose, hyperchromie, réticulocytose faible à 1 ou 2 % qui ne s'élève que sous l'influence de la cure de Whipple (pluie du 10^e jour) et transitoirement pour faire retour à la normale avec la réparation de l'anémie sont les signes de la maladie de Biermer, mais surtout la diminution de la résistance globulaire sera le signe primordial pour ce diagnostic.

Nous ne reviendrons pas sur les observations nombreuses dans la littérature d'ictère hémolytique familial.

Splénomégalies hémolytiques

L'étude de l'ictère hémolytique montre, à côté de la forme type, complète pourrait-on dire, d'ictère chro-

nique à poussées paroxystiques avec anémie, splénomégalie, diminution de la résistance globulaire ou présence d'hémolysines dans le sérum, des formes de symptomatologie plus fruste, formes peut-être dégradées que le même processus hémolytique réunit à la première, mais dont l'aspect peut être celui d'une anémie splénomégale. Il en est même où, non seulement l'ictère, mais aussi l'anémie font défaut et qui se présentent sous la forme d'une splénomégalie isolée mais avec diminution de la résistance globulaire ou hémolysines. Et Chauffard et Troisier en 1909 rapportaient l'observation d'un sujet atteint d'une telle splénomégalie, dont la mère était atteinte d'ictère hémolytique, tous deux présentant réticulocytose et diminution de la résistance globulaire. Récemment, le Professeur Fiessinger et ses élèves sont revenus sur ces faits où l'on retrouve les mêmes caractères d'affection congénitale familiale qui s'observent dans l'ictère hémolytique et par lesquels d'ailleurs les deux affections affirment leur parenté.

Il s'agit ici de malades qui ne retiennent l'attention ni par l'ictère, sauf parfois sous forme de subictère lors de paroxysme, ni par l'anémie qui ne se traduit guère cliniquement, mais seulement par une splénomégalie importante, indolente. L'examen ne révèle chez eux aucune étiologie connue à cette grosse rate, et seules les épreuves sanguines et biologiques permettent de la situer dans un cadre nosologique. D'abord il y a souvent cholémie au-dessus de la normale et urobilinurie, le foie d'ailleurs est souvent augmenté

de volume. Anémie légère aux environs de 3 millions, mais très variable chez le malade, avec des signes indirects de régénération : anisocytose, polychromatophilie, et de réaction myéloïde : hématies nucléées, myélocytes, réticulocytes. La résistance globulaire se montre diminuée au moment des poussées ; parfois il n'est permis de constater une fragilité que sur les hématies déplasmatisées.

Tous les intermédiaires existent entre ces splénomégalias pures et les divers aspects connus de l'ictère hémolytique. D'ailleurs, au cours de l'évolution de ces maladies on a pu assister à l'apparition de signes, ictère, ou anémie, ou ictère et anémie qui tendent à compléter progressivement le tableau de la maladie hémolytique. En sorte que cette splénomégalie hémolytique apparaît bien comme une forme clinique surtout fréquente chez les enfants, et plus encore un stade de début, une forme abâtardie, disions-nous, si on la compare aux collatéraux ou aux ascendants du malade, ou une forme non encore développée si on considère son avenir chez le même malade.

Au point de vue anatomique, les rates de ces ictères hémolytiques ou splénomégalias hémolytiques, augmentées de volume, fermes, mais non scléreuses et présentant chez le malade une spléno-contraction normale, présentent histologiquement une congestion active, avec hyperplasie des cellules des cordons de Billroth, et de nombreuses figures de mitose ; de nombreux macrophages englobant des globules rouges et des

blocs de pigments ferrugineux, hémosidérine; une infiltration de globules rouges et de dépôts pigmentaires dans les mailles de la pulpe et en dehors des cellules; l'aplatissement de la lumière des sinus, avec hyperplasie des cellules endothéliales.

Nous ne reviendrons pas davantage sur ces faits connus, repris récemment dans la thèse de Ramadier, élève du Professeur Fiessinger, et dont les observations sont nombreuses dans la littérature; rappelons seulement une des plus typiques parmi les plus récentes, de Debré, Lamy, Mlle Baudry. (p. 86).

Maladie de Werlhoff

Dans d'autres circonstances le malade présente un syndrome purpurique et une grosse rate, l'examen révèle chez lui, et l'on retrouve chez quelques personnes de sa famille, les signes de l'hémogénie.

Werlhoff en 1735 avait isolé un purpura hémorragique non fébrile, distinct du scorbut trop connu et répandu alors. Behrens, Schönlein mettent en évidence sa chronicité. Fournier (de Bordeaux) en décrit les cas héréditaires. Puis G. Hayem et ses élèves Bensau-de et Rivet en précisent les caractères cliniques et hématologiques, P. E. Weil et son élève Isch-Wall (1926) étendent et précisent ce cadre nosologique. Cependant les interprétations pathogéniques diverses sont envisagées par ces mêmes auteurs auxquels se joignent Frank, avec la thrombopénie essentielle, Glanzmann

avec la thrombasthénie hémorragique héréditaire, Kaznelson qui révèle l'intérêt de la splénectomie, Roskam avec l'endothélite.

Son aspect clinique est celui du purpura chronique hémorragique de Hayem, Bensaude et Rivet, dit aussi de la grande hémogénie constitutionnelle. Elle débute en général dans la seconde enfance ou dans l'adolescence ; plus fréquente dans le sexe féminin elle se caractérise par l'apparition soudaine, sous la peau, de pétéchies spontanées ou parfois d'ecchymoses favorisées par un traumatisme des plus minimes, disséminées, assez symétriques, se reproduisant par poussées en sorte que certaines affectent la pigmentation spéciale d'une tache purpurique vieillie tandis que d'autres nouvelles sont franchement rouges. Au niveau des muqueuses paraissent des hémorragies spontanées, ou facilement déclenchées, hémorragies lentes, de faible abondance mais prolongées, subissant au cours même de l'écoulement, des alternatives de diminution puis de reprise ; elles se présentent sous forme d'épistaxis, de gingivorragies, d'hémorragies génitales. Parfois une plaie traumatique est à l'origine d'une telle hémorragie, c'est rare à moins qu'il ne s'agisse d'une plaie étendue en surface surtout sur des tissus inflammatoires, et l'on cite toujours le danger que présente chez ces sujets l'hémorragie après amygdaléctomie ou après avulsion dentaire. Ces hémorragies, quelle qu'en soit l'origine, sont parfois sérieuses pouvant mettre en danger la vie du malade en raison même de leur durée.

Des hémorragies viscérales diverses sont possibles, mais bien moins fréquentes.

L'étude des stigmates sanguins chez ces sujets s'attachera à rechercher :

a) le signe du lacet, qui, positif, donnera après l'application pendant quelques minutes d'un lien sur le bras, l'apparition au-dessous, parfois assez loin jusque sur la main, de quelques pétéchiies qui témoignent de la fragilité des capillaires;

b) le temps de saignement, épreuve de Duke : l'incision légère du tégument du lobule de l'oreille donne naissance à un écoulement de sang très lent, goutte à goutte; épongé, sans frotter, avec un buvard toutes les demi-minutes, il ne se prolonge pas normalement au delà de 3 minutes, il dépasse largement ce temps chez nos malades atteignant 10 minutes, une demi-heure, davantage même ;

c) le temps de coagulation du sang prélevé à la veine, qui est normal, à la différence de ce qui s'observe dans l'hémophilie ; il est accompli en 6 à 10 minutes ;

d) le caillot qui se montre irrétractile.

L'examen de sang, numération globulaire, formule leucocytaire, n'offre rien d'anormal ; seule la numération spéciale des plaquettes révèle une thrombopénie plus ou moins marquée, celle-ci s'abaissant au-dessous du chiffre de 300.000.

Mais on peut n'être pas frappé de ce que tous ces signes sont variables au cours d'examens renouvelés que l'on peut faire à un même malade, qu'ils varient

d'un cas à l'autre, sont rarement développés au complet mais souvent plus ou moins dissociés; ils ne sont pas non plus tout à fait en rapport avec les signes cliniques observés, l'apparition ou non du purpura ou d'hémorragies. Ils se manifestent plus comme des témoins de l'état hémogénique que comme ses éléments mêmes et fidèlement représentatifs.

Cet état reste d'ailleurs plus ou moins longtemps latent, il ne se manifeste parfois que fort tard dans la vie du sujet alors que des épreuves biologiques fortuitement exécutées témoignent de son existence de très nombreuses années plus tôt.

Une poussée vient le révéler, une rémission très longue peut y faire suite, mais sans guérison vraie et une nouvelle poussée surviendra dans un délai variable, pour une cause quelconque, variable selon les sujets, mais où l'on retrouve très fréquemment un épisode de la vie génitale, surtout la période de la puberté ; parfois la ménopause révèle un état non reconnu jusqu'alors ou donne lieu à une poussée alors que la maladie paraissait avoir diminué la fréquence de ses manifestations à mesure que le sujet avançait en âge. D'autres fois c'est une influence alimentaire, médicamenteuse, un vaccin, un sérum, un choc émotif qui déclenche un paroxysme. C'est sous cette forme chronique et intermittente où les crises sont espacées de quelques mois ou années, que ce purpura se présente habituellement, laissant dans l'intervalle des poussées, l'impression de guérison. Les poussées sont tantôt pur-

puriques, tantôt hémorragiques, les deux manifestations alternant plutôt qu'elles ne coexistent ; cependant, dans l'ensemble, il n'est pas rare qu'après une longue période d'hémogénie sans purpura où les seuls témoins de la maladie sont les tests sanguins, survienne le purpura ecchymotique. Celui-ci se répètera tel un nombre variable de poussées. Puis paraît le purpura hémorragique qui peut être grave parfois par la qualité même de l'hémorragie plus que par son siège, qui n'est qu'assez rarement viscéral : hématurie, hémoptysie, hémorragie digestive, hémorragie cérébro-méningée.

La durée de la maladie est indéfinie, « elle cesse avec la vie » (P. E. Weil).

La forme à évolution continue (Bensaude et Rivet), très rare, avec faiblesse générale, troubles digestifs, est plus grave et ne se prolonge guère au delà de quelques années.

Les stigmates sanguins, qui sont les meilleurs signes de l'hémogénie, sont infidèles, et il existe des *formes sans prolongation du temps de saignement* avec seule *thrombopénie dite essentielle*, des formes avec temps de saignement prolongé mais avec *plaquettose normale* (Roskam). Il faut savoir d'ailleurs que le nombre des plaquettes peut s'accroître au moment d'une hémorragie, comme aussi à la suite de toute cause capable de déclencher une spléno-contraction.

Dans des cas de purpura où les signes hématologiques étaient atténués, le nombre des plaquettes peu

diminué ou même normal, mais celles-ci présentant des signes d'altération par leur forme, leur affinité tinctoriale, Glanzmann a dit avoir affaire à des *formes de thrombosthénie*, qui, dans ses observations, se montrèrent héréditaires, familiales, affectant plusieurs membres d'une même famille.

Tout à l'heure, pour l'ictère hémolytique, nous notions l'absence de parallélisme et la discordance possible entre la résistance globulaire, conservée ou affaiblie, et l'ictère ou l'anémie hémolytiques, de même ici on ne peut pas ne pas faire ressortir l'absence de parallélisme entre ce que l'on appelle les « stigmates d'hémogénie » et les manifestations cliniques de celle-ci ; comme nous l'observions, ils sont dans la maladie de Werlhoff des témoins de l'état hémogénique et dont les auteurs ont signalé l'absence possible bien que rare, et surtout qui ne permettent en rien de présager de l'aptitude du sujet au purpura ou aux hémorragies et de prévoir celles-ci comme le faisait encore remarquer récemment Abrami.

Notons enfin que la rate est le plus souvent normale dans le purpura chronique, mais nombreuses sont aussi les *formes splénomégaliqes*. Toutefois, l'absence possible de ce signe même dans des formes évoluant depuis longtemps amène à se poser la question de savoir ce qui relie la grosse rate à l'hémogénie, si elles relèvent toutes deux du même processus morbide, et alors conjointement ou sans interdépendance ancienne, ou si la splénomégalie n'est qu'une contingence, sans aller jusqu'à penser toutefois qu'elle puis-

se être même une coïncidence. Question qui a son importance et sur laquelle nous reviendrons.

Enfin, à côté de cette forme de grande hémogénie aux caractères cliniques en général assez précis et prenant dans son évolution une acuité qui s'impose de façon variable, parfois avec une réelle gravité, il convient de remarquer l'existence fréquente d'une hémogénie moins bruyante, discrète, quelquefois manifestée par quelques épistaxis, bien souvent aussi franchement latente et révélée seulement par la prolongation du temps de saignement par exemple. *Cette forme mineure, ou petite hémogénie* affecte plus le caractère d'un état constitutionnel parfaitement supporté par le sujet, que celui d'une maladie dont l'évolution incertaine le tiendrait sous sa menace. A ce titre, elle passe facilement inaperçue si elle n'est recherchée systématiquement pour une raison quelconque. Mais, par contre, à l'observateur prévenu, soucieux de ne pas la méconnaître, elle apparaîtra d'une très grande fréquence au point de n'être plus qu'une constatation banale dont l'interprétation, de ce fait, devient des plus douteuses, et elle sera rencontrée au cours d'affections diverses ou chez des sujets parfaitement sains par ailleurs.

Très souvent, sous cette forme légère, le syndrome hémogénie se retrouve dans les affections qui intéressent la rate. Elle est fréquemment associée à l'ictère hémolytique chez un même malade, et se présente sous forme d'un temps de saignement prolongé avec signe du lacet ou avec hémorragie ou purpura. La

rencontre simultanée des deux syndromes hémolytique et hémogénique n'étonne plus. De même, au cours de la maladie de Gaucher elle a été souvent observée: épistaxis, ecchymoses, pétéchies sont relatées dans les observations de A. Lindau, de K. Kato, de Delange, de Bernard Myers, de H. Aghion surtout où apparurent chez une enfant de 9 ans une hypoplaquettose à 180.000 éléments, un temps de saignement de 8 minutes et demie, le signe du lacet positif, un temps de coagulation de 11 minutes, des ecchymoses, pétéchies, une hématurie.

Nous signalons plus loin un exemple au cours d'un syndrome d'anémie pseudoleucémique.

Ainsi les manifestations hémogéniques apparaissent assez banales dans les diverses affections de la rate. Ceci n'enlève rien à la réalité d'une grande hémogénie évoluant comme une maladie caractérisée, et pour son propre compte, et capable, comme nous l'avons signalé, d'être héréditaire et familiale. Mais aussi la banalité dont nous parlions, du syndrome au cours des atteintes pathologiques de la rate amène à se demander quelle relation il faut voir entre la splénomégalie d'une part, l'hémogénie d'autre part, dans les cas de maladie de Werlhoff splénomégalique, puisque la grosse rate n'est pas un des signes habituels de cette maladie. Qu'il s'agisse d'une coïncidence, on peut certes y penser, étant donné les raisons de fréquence, mais il est évident qu'il y a plus, et la constatation habituelle de purpura dans les circonstances les plus diverses qui affectent la rate chez l'enfant, aussi

bien que au cours des cirrhoses de l'adulte, est là pour le prouver. Alors faut-il croire que le même processus engendre ici les deux caractères morbides associés ? Les résultats presque toujours satisfaisants de la splénomégalie y incitent. On doit pourtant faire remarquer d'une part que ce qui est héréditaire c'est moins la maladie de Werlhoff que la seule splénomégalie et, d'autre part, que la maladie évolue le plus souvent sans augmentation de volume de la rate. Le problème reste posé encore qu'il semble logique de penser que le trouble pathologique qui atteint la rate retentit plus sur ses fonctions, la plaquettolyse et la fonction (?) qui intéresse les endothéliums vasculaires, que sur sa morphologie qui, ou bien reste sans changement, ou bien se modifie dans le sens de l'hypertrophie.

Ainsi caractérisé, le purpura chronique se distinguera aisément par l'aspect même des éléments purpuriques, de l'angiomatose hémorragique familiale; par les stigmates sanguins, il se sépare de l'hémophilie, maladie familiale, à hérédité matriarcale, hémorragique et peu purpurique, mais qui s'associe parfois à l'hémogénie, réalisant alors l'hémophilo-hémogénie où le phénomène hémophilique, temps de coagulation très prolongé, est prédominant. Par ses caractères cliniques et son étiologie, le purpura chronique se distinguera également du purpura inflammatoire, surtout dans la forme traînante du purpura rhumatoïde anhé-mopathique.

L'hémogénie, avant d'être un état idiopathique, peut être un syndrome dépendant de causes diverses et il faudra s'assurer par l'absence de celles-ci que notre maladie n'entre pas dans ce cadre des hémogénies secondaires : les circonstances de son apparition caractériseraient le purpura en relation avec une poussée bacillaire, un purpura chez un hérédosyphilitique, chez un infecté des dents, de l'intestin, de la vésicule biliaire, qui seront traités avec succès par le traitement de la cause ; de même on recherchera une intoxication : quinine, novar, mercure, bismuth, vaccins ; on pensera à la possibilité d'une anaphylaxie alimentaire, mais on saura que ce sont là des causes possibles de déclenchement, d'une poussée de purpura au cours de l'hémogénie. On aura plus exceptionnellement chez l'enfant à invoquer une affection hépatique ou une néphrite chronique, une affection nerveuse, mais parfois on trouvera une endocrinopathie surtout du domaine de l'insuffisance testiculaire ou ovarienne.

Parmi les frères et sœurs du sujet atteint de maladie de Werlhoff on retrouve avec une fréquence très grande des hémogéniques, avec ou sans purpura. De ce que nous avons dit plus haut, de la constatation assez banale des stigmates d'hémogénie, résulte la difficulté où l'on peut être parfois de reconnaître le caractère familial.

L'étude anatomique des rates enlevées depuis la pratique de la splénectomie dont Kaznelson donna

l'exemple n'a rien révélé de caractéristique à leur endroit, beaucoup furent même macroscopiquement et microscopiquement normales. En général, on note une légère sclérose des cordons de Billroth, une hyperplasie des follicules de Malpighi avec congestion périfolliculaire ; enfin une réaction myéloïde de la pulpe, signalée par Merklen et Leriche, avec myélocytes granuleux, hématies nucléées, mégacaryocytes. Kaznelson a trouvé des images de trombocyto-macrophagie avec nombreux amas de plaquettes dans les cordons de Billroth et dans les sinus, aspect difficile à mettre d'ailleurs en évidence.

Nous rapporterons ci-dessous l'observation d'une famille où un enfant est atteint de purpura chronique splénomégalique sans hypoplaquettose et dont les frères présentent tous une splénomégalie sans aucun stigmate d'hémogénie :

Cha... Albert, 11 ans en mars 1934, vient consulter pour purpura. Né à terme. Rougeole, coqueluche, appendicectomie en 1932, sans complications opératoires hémorragiques. Père, mère, 2 frères bien portants.

A fait déjà, il y a 3 ans, des ecchymoses multiples spontanées rapidement disparues.

Puis, le 10 mars 1934, taches purpuriques apparues subitement sans causes traumatiques, sans arthralgies, sans signes infectieux, sans malaises, sans hémorragies externes. Apparues d'abord sur les jambes, étendues ensuite aux cuisses, au thorax et aux membres supérieurs ; ce sont des pétéchie disséminées, surtout nombreuses aux fesses ; par places, véritables ecchymoses qui présentent déjà une teinte violette.

Sur les muqueuses jugales, linguales et vélopalatines on

trouve également quelques taches purpuriques et ecchymotiques. Les amygdales sont grosses, de couleur rouge sombre, lie de vin. Par ailleurs, tout examen somatique reste négatif, sauf rate percutable sur trois travers de doigt ; pas de douleurs, pas d'hémorragies externes ; pas de fièvre, sauf les jours suivants 38° durant 4 jours ; signe du lacet positif ; temps de saignement dépassant 40 minutes ; temps de coagulation : 15 minutes sur lames, 12 minutes en tube ; irrétractilité du caillot avec légère sédimentation.

Numération sanguine :

Gl. R.	3.886.000
Gl. B.	6.400
Plaquettes . . .	606.000
Hémoglob.	60 %

Formule sanguine :

Poly. neutro	56 %
Poly. éosino	7
Matzellen	0
Moyens mono.	8
Monocytes	9
Lymphoc.	20

La cuti-réaction est négative. Les jours suivants, les éléments évoluent normalement ; de nouvelles poussées surviennent.

Le 21 mars, épistaxis de moyenne abondance.

Le 10 avril, signe du lacet très positif.

Temps de coagulation en tube : 12 minutes ; temps de saignement : dépasse 1/2 heure. Caillot irrétractile.

Numération :

Gl. R.	4.786.000
Gl. B.	9.800
Hémogl.	65 %
Plaquettes	386.400
Poly. neutro	70
Poly. éosino	2
Matzellen	0
Lympho.	9
Moyens mono.	8
Monocytes	11

Après un mois de séjour à l'hôpital, l'enfant se présente plus fatigué, triste, pâle, avec poussées de purpura récidivant. La rate garde son caractère.

Une splénectomie est décidée et pratiquée le 17 avril par le Docteur Leveuf, chirurgien de l'Hôpital Bretonneau. Ablation aisée, sans hémorragie. Transfusion sanguine de 200 grammes après opération, bien supportée. Suites opératoires normales. L'état de l'enfant se relève, il n'existe plus de poussées purpuriques. Les examens donnent les résultats suivants :

25 avril 1934 :		11 mai 1934 :	
G. R.	4.876.000		5.390.000
G. B.	13.100		16.200
Hémogl.	60 %		75 %
Plaquettes ...	684.000		
Formule :			
Poly. neutro	77		77
— éosino	1		0
— Mastzellen	0		0
Lympho	13		12
Moyens mono	3		3
Monocytes	5		8
Métamyélo	1		
Temps de saignement ..	3'		7'

Ensuite les examens sont interrompus par une rougeole qui évolue normalement, et par le départ en convalescence de l'enfant.

19 janvier 1935 :		5 avril 1935 (12 ans) :	
G. R.	4.220.000		3.033.000
G. B.	14.000		10.300
Hémogl.	70 %		60 %
Formule :			
Poly. neutro	23		41
— éosino	4		1
— Mastzellen	0		0
Lympho	30		9

Moyens mono.	14		8
Monocytes	23		39
Transition	6		
Monoblastes			1
Métamyélo			1

L'enfant a fait, au dire de la mère, il y a une douzaine de jours, une grosse angine avec ganglions cervicaux qu'on perçoit encore gros, mobiles, indolents. Peut-être angine à monocytes.

Un an après sa splénectomie, l'enfant va bien et n'a jamais présenté de purpura.

L'examen histologique de la rate n'a montré aucun caractère spécifique. Pas de sclérose. Une légère hypertrophie des cordons de Billroth limitant des sinus dilatés avec un aspect pseudo-glandulaire par places dû à l'hyperplasie de l'endothélium. On note une certaine pauvreté en éléments mobiles parmi lesquels dominent les polynucléaires et les plasmocytes. Les follicules de Malpighi paraissent normaux.

En résumé, purpura chronique avec signes d'hémogénie, et légère hyperplaquettose. Après splénectomie on assiste à un retour à la normale, disparition des signes d'hémogénie ; l'hyperleucocytose post-splénectomie paraît avoir été prolongée par les infections hospitalières et par la rougeole. En dernier lieu est apparue une monocytose qui, étant donné l'anamnèse, nous paraît pouvoir être rattachée à une adénolymphoïdite aiguë bénigne.

Cha... André. — 8 ans en mai 1934. Frère du malade.

Antécédents : Scissurite et périscissurite à l'âge de 5 ans, avec cuti-positive.

Examiné mai 1935 : rate percevable sur 3 travers de doigt, foie paraît normal ; adénopathies multiples axillaires, cervicales, inguinales, grosseur d'une noisette, indolentes.

4 mai 1934 :

G. R.	3.556.000
G. B.	7.900
Hémogl.	60 %

Formule :

Poly. neutro . .	55
— éosino	4
— Mastzellen	0
Lympho	28
Moyens mono.	7
Monoc.	6

— S. du lacet : négatif.

Temps de saignement: 3'.

Temps de coagulation : 18'.

Revu le 19 janvier 1935 :

G. R.	5.090.000
G. B.	5.400
Hémogl.	70 %

Formule :

Poly. neutro . .	54
— éosino.	2
— Mastzellen	0
Lympho	23
Moyens mono.	8
Monocytes	12
Cell. transition	1

(D^r Levent.)

6 avril 1935 (9 ans) :

G. R.	4.480.000
G. B.	6.500
Hémogl.	60 %

Formule :

Poly. neutro	50
— éosino	0

— Mastzellen	1
Lympho.	22
Moyens mono.	7
Monoc.	9
Métamyéloc.	1

Cha... Denis. — 22 mois.

Aspect normal, pas de purpura, rate percutable sur 3 travers de doigt. Examiné le 4 mai 1934 :

G. R.	4.673.000
G. B.	7.700
Hémogl. . .	55 %

Formule :

Poly. neutro	21
— éosino	3
— Mastzellen	0
Lympho.	53
Moyens mono.	17
Monoc.	5
Transition . . .	1

Temps de coagulation : 14'.

Temps de saignement : 3'.

(D^r Levent.)

Vu le 6 décembre 1934. Adénite. Rate percutable sur 3 travers de doigt.

G. R.	5.190.000
G. B.	12.200
Hémogl. . .	60 %

Formule :

Poly. neutro	42
— éosino	0
— Mastzellen	0
Lympho.	33
Moyens mono.	11
Monoc. . . .	13
Monoblastes . . .	1

Temps de saignement : 3'.

Temps de coagulation : 13'.

Le 16 janvier 1935. Rate palpable débordant largement d'un travers de doigt le rebord costal et percutable sur le gril costal sur 2 travers de doigt ; quelques ganglions axillaires ; sig. du lacet : négatif ; temps de saignement : normal ; temps de coagulation : normal.

Mme Cha..., 41 ans.

3 janvier 1935. Pas d'hémorragie, pas de saignement facile, pas de purpura.

3 grossesses normales ; 3 frères bien portants ne présentant ni hémorragies, ni purpura.

Examen négatif. Pas de splénomégalie. Temps de saignement normal. Sig. du lacet, négatif. Temps de coagulation, normal.

M. Cha..., 44 ans.

3 janvier 1935. Sans antécédents hémorragiques ni purpuriques. Appendicectomie. Aspect général pléthorique. Six frères et sœurs bien portants sans signes hémorragiques ni purpuriques.

Examen négatif. Rate non percutable. Temps de saignement normal. Signe du lacet négatif.

Maladie de Gaucher

D'autres sujets, parmi les malades que nous envisageons ici, se présentent simplement avec une grosse rate ; le plus souvent l'examen complet ne révèle aucun signe des infections les plus banales, syphilis, tuberculose, ou des affections les plus couramment rencontrées dans ces splénomégalies de l'enfance, pas de signes d'ictère hémolytique, aucun stigmate sanguin, seule la ponction de la rate vient révéler le diagnostic de la maladie que l'on retrouve chez des collatéraux.

Oberling et Woringer ont fortement contribué à

nous faire connaître cette maladie au demeurant assez rare. Nous ferons à leur étude de nombreux emprunts.

En 1882, Gaucher décrit la maladie cliniquement et histologiquement et l'interprète comme un endothéliome de la rate. Ce n'est que treize ans plus tard que Collier en publie un second cas. Puis en 1900 Bovaird signale le premier cas familial. Cornil, en 1896, montre que la cellule de Gaucher n'est ni un élément épithélial, ni une inclusion pancréatique, mais une cellule de la rate. Ménétrier réfute l'idée de cancer. Marchand, en 1907, reconnaît le caractère macrophagique de la cellule. Leib et Epstein, en 1924, identifient le contenu cellulaire, la cérasine. Niemann, en 1914, puis Pick détachent la maladie qui porte leur nom. Puis ce sont les descriptions de manifestations cliniques ou de particularités histologiques.

L'enfant a tout d'abord été parfaitement normal et rien chez lui ne retient l'attention jusqu'à l'époque du deuxième semestre de la vie où se développent alors des signes d'une banalité très grande d'ailleurs à cet âge : arrêt du poids, gros ventre. Mais l'attention est attirée par une grosse rate que rien ne justifie dans les antécédents personnels ou héréditaires tout d'abord envisagés : aucun stigmate d'hérédo-spécificité, cuti-réaction et radiographie pulmonaire sont négatives. D'ailleurs cet arrêt de poids persiste, l'arrêt du développement statural ne manque pas d'être bientôt remarqué et les progrès dans le développement de

l'intelligence du nourrisson s'arrêtent d'abord puis l'enfant paraît ne plus s'intéresser à ce qui l'entoure et ne manifeste que fort peu peines, joies ou gaieté comme il le faisait auparavant. Une pigmentation brunnâtre des parties découvertes peut apparaître.

Et en quelques mois l'aspect devient assez spécial : la rate est énorme, précocement développée et assez rapidement jusqu'à atteindre 10 et 20 fois son volume normal, elle ne ressemble plus à aucune des splénomégalias du nourrisson, elle est dure, indolente ; le foie est un peu augmenté de volume. A ce stade l'enfant est tranquille, sans vivacité, apathique, il devient bientôt somnolent et ne réclame même plus sa nourriture. Il ne marche pas et ne se tient pas debout, il prend même dans son berceau des positions anormales, tête rejetée en arrière, bras fléchis collés au corps, attitudes réductibles coexistant avec une exagération des réflexes tendineux ; mais bientôt apparaît une hypertonie musculaire progressive et qui se fixe avec rigidité spasmodique des membres qui s'oppose à toute mobilité passive ; des crises de cyanose, de dyspnée, de trismus, de strabisme témoignent que tous les petits muscles peuvent être intéressés par ce syndrome de décortication cérébrale progressive et complète qui amène à la mort par atteinte des centres bulbaires, à moins que celle-ci ne survienne dans une cachexie progressive.

Ce tableau est très spécial au nourrisson, chez qui la maladie revêt une évolution rapide, suraiguë, de quelques mois, à partir de l'apparition des premiers

symptômes et, sans rémission, en général sans température, mais sans stigmates sanguins. Différent en cela de ce qu'elle est chez l'adulte ou chez l'enfant plus âgé où elle se réduit à une splénomégalie, le plus souvent considérable avec parfois légère anémie, leucopénie possible, pigmentation brunâtre des téguments, surtout sur les parties découvertes et d'ailleurs inconstante, fractures ou signes osseux radiologiques, pas de signes nerveux, fréquence de signes d'hémogénie avec purpura, évolution chronique lente et fatale, le plus souvent avant l'âge adulte et à l'occasion d'épisodes apparemment intercurrents, d'infection, parfois cependant mal caractérisée. Même la splénectomie ne suffit pas, bien souvent, à entraver définitivement le processus qui, après une courte régression, reprend par des signes osseux et nerveux jusqu'à la mort.

Selon la prédominance des signes on peut parler de *formes nerveuses* surtout chez le nourrisson; de *formes osseuses* surtout chez le grand enfant et l'adulte: douleurs, fractures, signes radiologiques, aspect pommelé des os, amincissement de la corticale, qui peuvent encore apparaître ou évoluer après splénectomie; de *forme splénomégaly pure*.

Il est certain que dans ces conditions le diagnostic de la maladie peut être difficile. La ponction de la rate est d'ordinaire indispensable, révélant l'aspect anatomique dont nous parlerons plus loin. Les auteurs américains préconisent la ponction du tibia permet-

tant l'examen d'un frottis de moelle osseuse qui serait plus précis et plus facilement caractéristique que l'examen de la rate par ponction.

Dans les cas restés douteux une radiothérapie d'épreuve viendra permettre la distinction avec une lymphomatose aleucémique habituellement rapidement régressive sous son influence tandis qu'elle reste sans effet sur la splénomégalie de Gaucher.

Une adéno-contraction positive pourra écarter l'idée des scléroses spléniques. Seule la ponction de la rate permettra de reconnaître une mycose splénique, ou une maladie de Niemann-Pick.

C'est en effet à peu près seul l'examen histologique de la rate qui permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Gaucher, bien que celui-ci puisse être posé avec toute vraisemblance par la seule clinique. Mais alors prend toute sa valeur l'étude des collatéraux chez lesquels on retrouve la splénomégalie avec grande fréquence ou parfois un syndrome clinique plus caractérisé qui aura pu d'ailleurs rester ininterprété tout d'abord, alors qu'il était considéré isolément dans la famille, ou parfois enfin simplement une mortalité élevée en bas-âge qui, toute vague qu'elle soit quant aux causes possibles, prendra ici l'importance que lui confère sa fréquence dans les observations de cette maladie connues à ce jour.

La ponction de la rate ou l'examen histologique après splénectomie apporte l'absolue certitude par la

constatation des cellules de Gaucher typiques déjà chez le tout jeune nourrisson. La rate très augmentée de volume puisqu'elle a pu atteindre parfois le vingtième du poids du corps, lisse, régulière, non déformée, est ferme. La coupe est brune rosée, finement tachetée de gris ou marquée de marbrures grisâtres. Le foie également est gros, lisse, ferme, parfois aussi légèrement grisâtre à la coupe, mais très souvent il reste normal chez le nourrisson. Les autres organes ne présentent guère que des modifications histologiques.

L'examen microscopique montre les cellules de Gaucher : grosses cellules pâles, de dimensions variables, arrondies ou polyédriques lorsque contiguës, à noyau unique ou multiple en général périphérique, clair, irrégulier, ne présentant pas de mitoses. Le cytoplasme est homogène, hyalin, parfois stratifié, pouvant prendre un aspect feuilleté très particulier. Ces cellules apparaissent comparables à des macrophages gorgés d'une substance lipoïde dite cérasine ; c'est un cérébroside presque insoluble dans les solvants des graisses et sans aucune réaction histo-chimique des corps gras ; c'est une combinaison d'une sphingogalactoside avec une phosphatide, et dont l'hydrolyse donne l'acide lignocérique, un sel de sphingosine, et du galactose.

Ces cellules sont groupées en nids laissant entre eux le tissu splénique reconnaissable. Elles occupent de façon diffuse les cordons de Billroth et le centre du corpuscule de Malpighi. Il est exceptionnel que tout le parenchyme splénique ait subi la transformation gauchérienne, le tissu ne présente pas non plus d'ordinaire

chez l'enfant, et semble-t-il jamais chez le nourrisson, cet aspect comprimé avec troubles vasculaires d'hémorragies et de nécrose qu'il offre chez l'adulte (Oberling et Woringer) comme si chez ce dernier une évolution anatomique plus lente, plus ancienne, lui avait laissé le temps de réaliser certains de ses aspects et d'entraîner la formation d'images secondaires.

Les cellules se présentent comme la transformation des cellules réticulaires dont elles occupent la place et affectent les rapports avec les fibres réticulaires. L'endothélium de la paroi du sinus apparaît normal ou semble n'avoir qu'une part bien minime, et encore hypothétique, dans la genèse des cellules de Gaucher qui sont véhiculées dans la lumière des sinus.

Nous n'insisterons pas sur les caractères anatomiques complets de cette maladie, un peu particuliers chez le nourrisson, comme sont particuliers aussi les signes cliniques en comparaison de ce qu'on observe chez l'adulte, et sur lesquels ont insisté Oberling et Woringer : caractère massif et diffus des infiltrations gauchériennes ; au foie localisation exclusive au lobule hépatique, tandis que les espaces glissoniens et sous-hépatiques sont respectés à l'inverse de ce qu'on observe chez l'adulte, infiltration de l'espace compris entre la travée hépatique et les cellules de Küpfer restées indemnes, au niveau donc du réseau des cellules réticulées ; présence, dans un cas, de cellules qui paraissent bien être des cellules de Gaucher au niveau des parois alvéolaires du poumon ; image d'atrophie corticale progressive au niveau de l'encéphale, non

observée chez l'adulte ; nulle part on observe de lésions secondaires nécrotiques ou hémorragiques vues chez l'adulte.

Dans la moelle osseuse la cellule de Gaucher envahit le tissu myéloïde et s'y substitue.

Maladie de Niemann-Pick

Il faut rapprocher de la maladie décrite par Gaucher, la maladie de Niemann-Pick qui n'offre avec la première que des différences cliniques de détail et inconstantes, et comporte, elle aussi, un diagnostic histologique. Elle trouve sa place ici précisément en raison de cette similitude des deux affections qui les a fait longtemps confondre d'ailleurs, et également pour le caractère familial, si net pour la première, et sur lequel on n'a peut-être pas suffisamment insisté pour la lipolipoïdose de Niemann-Pick.

Cette maladie rare fut d'abord différenciée de celle de Gaucher par Niemann en 1914 puis par Pick en 1922. Dans l'intervalle quelques observations furent publiées sous l'étiquette de maladie de Gaucher, qui furent plus tard ramenées à leur place nosologique ; dans l'ensemble il existait une douzaine de cas au moment où P. Corcan, Ch. Oberling et G. Dienst publiaient leur étude d'ensemble en 1927.

Le tableau clinique ne diffère guère de celui décrit pour la maladie de Gaucher du nourrisson : enfant de race israélite polonaise, développé normalement d'habitude durant les premiers mois de la vie ; puis apparaissent des troubles du développement, des troubles

digestifs sans cause, de l'anémie, une pigmentation brunâtre des parties découvertes, une hépatosplénomégalie; quelques adénopathies peuvent exister dont la tuméfaction s'accroît progressivement et rapidement en même temps que l'hépatosplénomégalie qui envahit l'abdomen; l'évolution souvent fébrile, se fait rapide vers la cachexie avec parfois œdèmes, ascite, dénutrition intense, troubles psychiques d'apathie, d'hypertonie musculaire, et mort dans un délai qui n'excède pas 10 à 20 mois, parfois hâtée par une infection intercurrente.

L'examen de sang ne montre rien d'anormal, la résistance globulaire n'est pas diminuée. L'épreuve de l'adrénocontraction splénique est négative. Le sérum sanguin présente parfois un aspect lactescent avec augmentation du cholestérol qui a pu atteindre 6 gr. dans une observation, et qui manque habituellement dans la maladie de Gaucher.

On connaît des formes de la maladie associée à l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs (Hamburger, L. Pick et Bielchowsky), dont on retrouve les caractères cliniques: idiotie, asthénie, coloration blanchâtre de la région de la macula lutea avec tache rouge cerise typique au niveau de la fovea-centralis. L'association possible de ces deux maladies et leur analogie qui se retrouve dans le domaine clinique, étiologique, même race, dans le domaine anatomique, les a fait aujourd'hui assimiler l'une à l'autre. Et G. Marinesco à l'occasion d'une observation, montre qu'elles présentent des différences d'ordre quantitatif plus que qualita-

tif. L'idiotie amaurotique n'est en quelque sorte que la localisation nerveuse de la lipoïdose de Niemann-Pick, celle-ci pouvant exister sans celle-là (Corcan, Oberling).

En présence de ces faits, l'examen clinique et biologique éliminera l'hérédo-syphilis, ce qui confirmera au besoin l'inefficacité d'un traitement d'épreuve. Les mêmes difficultés diagnostiques se présentent pour cette splénomégalie que pour la maladie de Gaucher. Enfin, entre ces deux dernières, l'atteinte des ganglions superficiels incline plutôt au diagnostic de la lipoïdose de Niemann-Pick, mais seule la ponction de la rate ou de la moelle osseuse, ou encore la biopsie ganglionnaire, donnera la certitude.

La constatation de la cellule de Niemann-Pick est en effet caractéristique. Ce sont de grosses cellules de taille variable de 20 à 50 μ , à forme arrondie ou polygonale. Le cytoplasme acidophile apparaît entre les nombreuses vacuoles inégales qui encombrement la cellule. Le noyau est le plus souvent unique, à situation périphérique, rond, clair, ne présentant pas de mitoses. La cellule a dans l'ensemble, un aspect gaufré, framboisé, très spécial, et différent de l'aspect feuilleté de la cellule de Gaucher. Le contenu est formé d'un mélange de lipoïdes donnant les réactions des phosphatides, et de graisses neutres; sa solubilité dans l'alcool, le toluène, explique l'aspect vacuolaire dans les coupes à la paraffine. Ces éléments réunis en nappes étendues dans la pulpe rouge splénique,

compriment les sinus. C'est surtout à la périphérie du corpuscule de Malpighi que se retrouvent les restes de la pulpe, plus ou moins transformés en tissu myéloïde.

Dans le foie l'infiltration lipo-lipoïdique transforme presque toutes les cellules; les cellules de Küpfer, et les cellules parenchymateuses sont intéressées. La topographie du lobule est fortement altérée.

Ce sont les cellules réticulaires qui ont subi l'infiltration, comme le montrent dans la rate leurs rapports avec les fibres de réticuline. Les éléments de Pick se rencontrent partout où il y a des cellules réticulaires: dans la rate, les ganglions, la moelle osseuse, le thymus, les villosités intestinales. Mais leur domaine s'étend aussi à certains territoires endothéliaux (dans la rate, dans le foie, cellules de Küpfer) et plus ou moins encore aux éléments histiocytaïres des organes (reins, testicules, poumons, corps thyroïde, etc.). Enfin l'envahissement déborde encore largement sur les cellules parenchymateuses de ces mêmes organes et de tout le système nerveux cérébrospinal et sympathique. Cette dissémination envahissante est distincte de la stricte électivité au système réticulaire que l'on observe dans la maladie de Gaucher, et aussi d'ailleurs de l'infiltration lipoïdique réticulo-endothéliale, si comparable, que l'on rencontre dans certains comas, surtout d'origine diabétique.

Macroscopiquement les organes envahis présentent, outre la tuméfaction ferme, cireuse pour le foie et la rate, l'aspect rouge pâle saumonné à la coupe,

qui est même parfois jaune citron pour la surrénale, et les ganglions, comme cela se voit dans les infiltrations lipémiques.

Notons que Dienst a signalé une forme de la maladie où l'hypercholestérolémie et la dissémination viscérale des lésions se rapprochent de la maladie de Niemann-Pick, tandis que la localisation strictement réticulaire et la présence de cérasine la font ranger avec la maladie de Gaucher.

Syndromes splénomégaliqes

A côté des splénomégalies que nous venons d'envisager et dont l'autonomie est précisée par la clinique, l'anatomie pathologique, et les épreuves biologiques, et dont le caractère de maladie héréditaire est bien connu, nous rencontrons d'autres affections qu'il nous faut ici envisager.

Deux de nos observations ont trait à des syndromes splénomégaliqes que rien ne permet de classer parmi l'une quelconque des maladies que nous venons de passer en revue. L'une réalise un syndrome d'anémie splénique avec hémorragie digestive, sans signes d'hémogénie, l'autre une anémie pseudo-leucémique du nourrisson.

Ce sont là des faits qui, jusqu'à présent, ne sont pas connus parmi les cas de splénomégalies familiales. Répétons ici ce que nous avons déjà écrit plus haut : ce que nous savons des malades observés nous permet de les ranger dans ce cadre familial mais non pas

de dire si leur état pathologique est également héréditaire. Il faudrait pour cela ou bien connaître la descendance de nos malades, or ce sont des enfants, ou bien avoir étudié dans le détail leurs ascendants et collatéraux, ce qu'hélas! nous n'avons pu faire.

Pour ces syndromes que l'on sait pouvoir être réalisés par des étiologies diverses, se pose à nouveau la question plausible d'une infection héréditaire affectant la même forme chez les sujets de la même descendance. Alors nos malades rentreraient dans les cadres des splénomégalies hérédo-syphilitiques familiales par exemple, pour envisager la plus répandue parmi ces infections héréditaires.

On peut même nous objecter la possibilité d'une infection, d'une intoxication ou d'une parasitose susceptible d'être acquise par plusieurs membres d'une même famille dans des conditions déterminées. Mais dans nos observations nous ne retrouvons aucun signe de l'une quelconque de ces affections splénotropes, ni chez les malades, ni chez leurs frères et sœurs, ni chez les ascendants. Il est certain que nous n'avons pas pu remonter bien haut parmi ces derniers et que nous manquons là de renseignements précis. Pourtant nous pensons qu'aucune de ces étiologies, telles qu'elles nous sont aujourd'hui connues, ne pouvait être retenue ici.

Syndrome de Banti

La première observation retrace le tableau d'un syndrome de Banti. Celui-ci est beaucoup plus fréquemment observé que la maladie de Banti elle-mê-

me, surtout chez l'enfant. C'est d'ailleurs cliniquement le même aspect, réalisant un état anatomique très voisin, et relevant de causes diverses, et susceptible d'évoluer de façon variable au point qu'on en arrive, en considérant les observations, à admettre qu'il peut s'agir là d'une forme de réaction banale de la rate à la période initiale de nombre d'affections différentes.

C'est en général le tableau d'un enfant fatigué, présentant une splénomégalie percutable et souvent palpable, la rate étant alors ferme, dure, indolente. Il n'y a pas d'hépatomégalie, ni d'adénopathies. Il peut exister de fréquents épistaxis, ou même des hémorragies digestives, intestinales surtout, comme dans notre observation. Les examens ne révèlent pas de stigmates d'hémogénie.

Il y a une anémie moyenne aux environs de 3 millions, qui s'accuse fortement lors d'hémorragie ; pas d'altérations globulaires d'ordinaire. Une leucopénie peut être observée avec parfois hypopolynucléose ; pas de formes anormales, pas de réaction myéloïde ; thrombocytose normale.

L'épreuve de l'adéno-contraction splénique reste généralement négative, et de bonne heure dans l'évolution de la maladie, c'est un symptôme important dans ces états scléreux de la rate. La ponction est négative.

Ainsi on conçoit la difficulté du diagnostic d'une affection dont la symptomatologie est si fruste et ne se complète que lentement et progressivement, souvent en de longues années. A moins que, à l'occasion

d'une poussée hémorragique, qui peut être parfois fort grave et constituer une menace immédiate pour le sujet, les choses se précisent. En tout cas on est amené d'ordinaire à reconnaître une affection splénique, à poser un diagnostic de syndrome de Banti possible par élimination de toute autre et à rechercher l'étiologie tant par l'étude des anamnestiques que par l'examen du sujet par les épreuves biologiques diverses, par les traitements d'épreuve.

Enfin les splénomégalias thrombo-phlébitiques peuvent en tous points réaliser ce syndrome et simuler parfaitement une maladie de Banti, dont elle peut d'ailleurs être une complication (Ættinger, Fiessinger). L'hyperplaquettose, qui peut atteindre des chiffres très élevés, de 600.000 et plus, et la spléno-contraction très positive en sont les signes. Quelques nuances cliniques, parfois observées chez l'adulte et capables de la faire soupçonner, font très souvent défaut : troubles digestifs, particulière tendance aux hémorragies digestives, circulation veineuse collatérale abdominale, voire même ascite légère. Le diagnostic est important car l'on connaît les échecs de la splénectomie dans ces cas au point que la thrombophlébite splénique constitue une contre-indication opératoire et que certains chirurgiens préconisent avant toute splénectomie, l'exploration manuelle du tronc de la veine splénique. L'évolution spontanée en est d'ordinaire la mort par hémorragie ou par extension mésentérique de la thrombose.

D'autres étiologies peuvent être à l'origine d'un syndrome de Banti. On connaît aujourd'hui des faits

relevant d'infections diverses, au premier rang desquelles la syphilis héréditaire, bien que assez rarement semble-t-il. La tuberculose de la rate est une éventualité possible, exceptionnelle, dont il sera impossible de faire la preuve, voire même de la soupçonner, avant l'examen histologique. Le paludisme a été parfois incriminé (observation de Lesné et Laederich) bien qu'il réalise d'ordinaire des lésions anatomiques un peu différentes donnant une spléno-contraction positive. Enfin le Kala-azar lui aussi devra être aujourd'hui envisagé et même, ainsi que dans une de nos observations, un traitement d'épreuve mis en œuvre.

Enfin des tableaux d'anémie splénique sont parfaitement réalisés parfois par des splénomégalies hémolytiques qui restent méconnues jusqu'au moment où une poussée permettra de saisir la baisse de la résistance globulaire, redevenant normale entre les poussées. C'est là une forme de passage entre ces syndromes et les splénomégalies caractérisées que nous avons tout d'abord individualisées au début de cette étude. La transition s'exprime encore dans l'apparition de la fibrose de la trame, marquée souvent ici plus que dans la rate des ictères hémolytiques et qui explique sans doute que la spléno-contraction adrénalinique soit négative dans ces splénomégalies hémolytiques (Benhamou, Greppi).

Ainsi apparaissent les faits situés à la frontière, pourrait-on dire, entre tel syndrome réalisé par des étiologies diverses mais susceptible encore de quelque variabilité dans ses manifestations et telle affection considérée comme une entité bien établie et tou-

jours identique à elle-même. Ces cas limites semblent les chaînons intermédiaires entre les uns et les autres. Par eux ressort mieux cette idée du syndrome de Banti regardé comme le stade premier d'une affection splénogène, celle-ci ou bien se montrera capable d'en rester là longtemps encore et témoignera en quelque sorte d'une pathologie qui reste ébauchée, soit en raison de l'aptitude à se défendre ou à s'adapter de l'organisme, soit en vertu du caractère atténué de l'agent pathogène de quelque nature qu'il soit ; ou bien elle sera, au contraire, capable d'évoluer pour se caractériser davantage dans le cadre d'une affection connue : splénomégalie hémolytique, maladie de Banti, cirrhoses diverses de l'adulte, par exemple.

Dans cet ordre, nous citerons l'observation personnelle suivante, rentrant dans le vaste cadre mal déterminé des splénomégalies avec hémorragie digestive.

Gas... Mauricette. — 6 ans 1/2 en novembre 1934.

Antécédents héréditaires : Père et mère bien portants ; une sœur et un frère bien portants. Ce dernier présente une tendance à saigner facilement.

Antécédents personnels : Née à terme, accouchement normal. Rougeole, diphtérie sans hémorragies. A présenté, en mars 1934, un épisode analogue ; temp. 40° ; vomissements sanglants. Elle entra à l'Hôpital des Enfants-Malades quelques jours.

En novembre 1934, elle entre à l'Hôpital Bretonneau dans le service du Docteur Grenet pour vomissements abondants de sang rouge avec caillots, apparus sans préliminaires, sans douleurs, sans quintes de toux. Ceci une première fois le 16 novembre, se répète deux fois dans la journée du 17, avec une selle de sang rouge de près d'un demi-litre.

Un premier examen clinique ne révèle rien d'anormal qu'une *splénomégalie* légère de près de 3 travers de doigt à la percussion, non palpable. L'abdomen est souple. Aucun point douloureux. Pas d'hémorragies d'autre siège : ni viscérales, ni muqueuses, ni cutanées. Il n'y a pas de fièvre.

La pâleur des téguments et muqueuses est intense, le pouls rapide ; l'aspect de l'enfant inquiétant fait d'emblée pratiquer une transfusion de 100 gr. et, le 18, une seconde transfusion de 150 gr., toutes deux bien supportées.

Temps de saignement et de coagulation pratiqués avant la deuxième transfusion sont *normaux*.

L'examen de sang, dans les mêmes conditions, donne :

G. R.	1.800.000
G. B.	14.700
Hémoglob.	40 %

Formule :

Poly. neutro.	67
—	0
—	0
Lympho.	7
Moyens mono.	8
Monocytes	16
Monoblastes	2

Le 21 novembre, il n'y a pas eu de nouvelle hémorragie. On refait une transfusion de 150 gr. à la suite de laquelle apparaît un *schock*.

Un nouvel examen de sang donne :

G. R.	2.480.000
G. B.	11.400
Hémoglob.	45 %

Formule :

Poly. neutro	73
— éosino	0
— baso.	0
Lympho.	9
Moyens mono.	6
Monocytes.	11
Cell. de Ferrata	1

La rate mesure 7 cm. à la percussion. On décide une splénectomie.

Le 23, un nouvel examen de sang :

G. R.	2.913.000
G. B.	9.000
Hémoglob.	50 %
Plaquettes	134.000

Le 24 novembre : Splénectomie par M. le Dr Leveuf : rate libre sauf au niveau du pôle supérieur qui adhère ; déchirure et hémorragie d'une artère polaire supérieure.

Au cours de l'intervention : transfusion de 100 gr. de sang.

Le 25 novembre : Numération 24 heures après splénectomie :

G. R.	3.325.000
G. B.	24.000
Hémoglob.	50 %
Plaquettes	742.900

Les suites opératoires sont parfaites. L'enfant ne saigne plus. Son état général se relève très vite.

Le 30 novembre :

G. R.	3.300.000
G. B.	9.200
Hémoglob.	50 %
Plaquettes	86.600

Formule :

Poly. neutro	66
—	3
—	0
Lymphoc.	18
Moyens mono.	4
Monocytes	5
Métamyéloc.	2
F. de transition	2

L'enfant fait une varicelle dont l'évolution est parfaitement normale, et sort en convalescence en parfait état.

Revue le 20 mars 1935 :

Temps de saignement : 2'.

Temps de coagulation : 12'.

Signe du lacet : négatif.

Le 23 mars 1935 :

G. R.	3.743.000
G. B.	15.900
Hémoglob.	60 %

Formule :

Poly. neutro	38
— éosino	0
— Mastzellen	2
Lympho	8
Moyens mono.	8
Monocytes	35
F. de transition	8
Myéloblaste.	1

Nous trouvons là une monocytose avec réaction légère myéloïde dont la signification ne nous apparaît pas.

L'examen histologique de la rate donne : sclérose très marquée de la pulpe rouge. La trame collagène très développée refoule les éléments nobles atrophiés des cordons de Billroth. La pulpe rouge apparaît pauvre en cellules. Les artères ont une paroi épaissie. On note une certaine rareté des follicules de Malpighi. Les éléments libres sont représentés par de nombreux plasmocytes et de nombreux mégacaryocytes.

Gas... Edouard. — 11 ans. Frère de la malade. Parfaitement normal. Aucun antécédent pathologique notable. Pas de purpura, pas d'hémorragie, pas d'anémie, pas d'ictère. L'examen révèle une splénomégalie perceptible sur 3 travers de doigt, sans aucun autre symptôme.

Le 20 mars 1935 :

G. R.	4.446.000
G. B.	11.500
Hémoglob.	70 %

Formule :

Poly. neutro	55
— éosino	6
— baso	0

— lympho	9
Moyens mono.	14
Monocytes	14
F. de transition	2

Temps de saignement : 1 minute et demie.

Temps de coagulation : 11 minutes.

Signe du lacet : négatif.

Gas... Simonne. — 4 ans. La sœur. Parfaitement normale. Aucun antécédent pathologique notable. Pas de purpura, ni hémorragie. Pas d'anémie visible. Rate percutable sur 2 travers de doigt.

Le 21 novembre 1935 :

G. R.	3.880.000
G. B.	9.300
Hémoglob.	70 %

Formule :

Poly. neutro.	57
— éosino	0
— baso	1
Lympho	5
Moyens mono	10
Monocytes	19
F. de transition	7
Monoblaste	1

Temps de saignement : 2 minutes, coagulation non recherchée ; sig. du lacet : négatif.

Anémie pseudoleucémique de Von Jacksch-Luzet

A côté de ces syndromes de Banti nous voudrions placer un autre syndrome : l'anémie splénique pseudo-leucémique de Von Jaksch et Luzet. Décrite d'abord par le premier en 1889, puis par Luzet dans sa thèse en 1890, tous deux venant ainsi démembrer l'anémie splénique infantile de Strumpell (1876). Von Jaksch décrivit l'anémie, la pseudo-leucémie, c'est au

Professeur Hayem et à son élève Luzet que revient d'avoir vu les hématies nucléées et compris leur importance diagnostique. Plus tard vinrent surtout des travaux expérimentaux de Cantacuzène, d'Armand Delille, de Ribadeau-Dumas et Courcoux.

C'est en général dans le deuxième semestre de la vie, ou avant la deuxième année écoulée, qu'un nourrisson, élevé à l'allaitement artificiel, souvent rachitique, présente de l'anémie avec grosse pâleur. Le ventre est augmenté de volume et on perçoit la rate fortement hypertrophiée, volumineuse parfois jusqu'à atteindre la crête iliaque, dure, indolore. Le foie peut être un peu augmenté de volume ; il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas d'adénopathie. L'état général décline, l'enfant devient apathique, indifférent, anorexique. La fièvre paraît par accès avec périodes apyrétiques ou subfébriles intercalaires.

L'examen de sang montre une forte hypoglobulie inférieure à 3 millions, avec diminution de la valeur globulaire, et altérations globulaires ; anisocytose, polychromatophilie ; on trouve des hématies granulo-filamenteuses ; le point important pour le diagnostic est la constatation d'hématies nucléées nombreuses, atteignant le taux de 10 à 20 % leucocytes, elles sont de tous les types mais peu de microblastes, surtout des normoblastes et des mégaloblastes, celles-ci plus caractéristiques ; ces hématies nucléées présentent des figures d'irritation nucléaire avec noyaux bi ou tri-lobés, et mitoses. Les globules blancs se présentent très augmentés en nombre, à 15 ou 30.000, parfois beau-

coup plus, on a signalé des formes avec 60 — et même 100.000 leucocytes ; la formule leucocytaire donne hypopolynucléose neutrophile à 50 ou 30 %, avec polynucléose éosinophile et basophile, légère augmentation des lymphocytes et des mononucléaires ; et surtout présence de myélocytes neutrophiles, atteignant 3 à 5 % environ, et des myélocytes éosinophiles en proportion moindre. Enfin des cellules de Türck et des myéloblastes.

Par ailleurs, le chiffre des plaquettes reste normal, le temps de coagulation non modifié, enfin la résistance globulaire en général normale.

Parfois cette formule leucocytaire présente des modifications surtout marquées dans le sens d'une mononucléose qui peut s'élever à 60 ou 75 % ; c'est la *forme lymphoïde* de P. E. Weil et A. Clerc, assez rare, avec lymphocytose marquée, peu de myélocytes et peu d'hématies nucléées.

D'autres fois, c'est la réaction myéloïde qui est plus nette: *forme myélocytaire*, avec hématies nucléées abondantes, nombreux myélocytes et cellules embryonnaires.

Parfois enfin c'est l'*éosinophilie* qui attire le plus l'attention par le taux élevé des polynucléaires et des myélocytes éosinophiles (R. Labbé et Aubertin).

D'une façon générale, la formule leucocytaire est assez variable malgré qu'elle présente globalement un même aspect d'ensemble. Les trois grands caractères mis en évidence par l'examen du sang sont essentiels.

lement l'anémie avec hypochromémie, la leucocytose importante, le taux élevé d'hématies nucléées et une proportion variable de myélocytes. Mais on peut observer de nombreuses divergences dans la formule d'un cas à l'autre et tous les termes de passage entre une *forme légère*: anémie simple avec faible réaction myéloïde, et une *forme grave*: anémie sévère, leucocytose réellement pseudoleucémique.

Notons d'ailleurs que le chiffre de la leucocytose, le degré de myélémie, la tuméfaction splénique tiennent moins à l'importance même de l'anémie globulaire qu'au jeune âge de l'enfant pour certains auteurs qui citent en exemple un cas de L. Tixier où manque l'hypoglobulie.

L'évolution est variable ; elle peut se faire de façon aiguë, rapide, vers la mort en quelques semaines. Plus souvent elle est lente en quelques mois vers la mort avec accroissement de l'anémie, œdème, purpura, fréquemment une infection intercurrente hâte la fin. Cette évolution fatale est surtout à craindre lorsque sont marqués les signes de réaction myéloïde : myélocytes et mégalo blastes. Mais la guérison peut se faire progressivement, on assiste alors au retour de la formule sanguine vers la normale avec réparation de l'anémie, et régression de la splénomégalie.

Ce qui est très particulier dans cette anémie pseudo-leucémique, c'est que certains auteurs ont signalé des évolutions possibles vers l'anémie pernicieuse ou vers la leucémie. La question a soulevé des débats ;

une simple coïncidence, ou encore la difficulté de ces diagnostics ont été invoquées pour rejeter l'hypothèse d'une telle transformation. Cependant, la diversité extrême des formes que l'on connaît aujourd'hui aux leucémies, leur circonstance d'apparition, comme aussi la notion de l'anémie pseudo-leucémique considérée comme un syndrome donnent à l'hypothèse une force que les différences hématologiques entre les deux affections ne paraissent pas, à l'heure actuelle, capables d'anéantir. Le problème a été envisagé et exposé jadis par Lenhendorff, par Luzet, par Tixier, par Babonneix et L. Tixier, qui concluent à l'existence de cas intermédiaires fort difficiles à classer.

Le diagnostic de maladie de von Jacksch-Luzet est souvent facile par l'examen du sang, mais dans les formes légères, proches de l'anémie simple, comme dans les formes sévères vraiment pseudo-leucémiques, le diagnostic peut être parfois fort délicat. Le Professeur Marfan considère la maladie comme un degré évolutif de l'anémie simple, banale chez les rachitiques. Et quant à la leucémie myéloïde, bien des caractères hématologiques distinctifs existent : hématies nucléées en petit nombre, leucocytoses élevées dépassant souvent 100.000, chiffre élevé de myélocytes, dans la leucémie, mais ce ne sont que des différences quantitatives qui peuvent arriver dans certains cas à s'atténuer considérablement ; il y a des leucémies aleucémiques et par contre des anémies pseudo-leucémiques avec leucocytose considérable et persistante

(110.000 dans l'observation de Baginsky), parfois une myélocytose abondante a été signalée également dans cette dernière (35 % dans l'observation de d'Espine et Jeanneret), l'anémie pourrait manquer (obs. de L. Tixier). Si bien que dans ces faits le diagnostic devient impossible et n'est plus qu'une question de tendance, sur le vivant. L'anatomie pathologique seule peut encore trancher le différend en montrant l'absence de formations myéloïdes de la rate et des principaux viscères lorsqu'il ne s'agit pas de leucémie. Cependant L. Tixier rapporte une observation d'anémie pseudo-leucémique où existait une néoformation myéloïde au niveau du pédicule des reins, et, répétons-le, conclut à son propos à l'existence de cas intermédiaires.

En présence d'une anémie de von Jacksch-Luzet, on recherchera une étiologie, parfois décelable. En premier lieu l'hérédo-syphilis, sur laquelle on a beaucoup insisté et dont le rôle est avéré. Mais également diverses infections : la tuberculose (Daynie), le paludisme. Mais dans nombre de circonstances on ne trouvera aucune infection et c'est dans une erreur de régime alimentaire qu'on verra la cause du mal, au même titre sans doute que du rachitisme si habituellement associé. Une observation récente de Cathala et Mlle Boëgner insistait à nouveau sur l'importance de ce facteur étiologique et la nécessité de ne pas incriminer trop aisément une hérédo-syphilis dans une affection qu'une simple modification de régime peut suffire à guérir sans retour.

Ce point de l'étiologie de certaines anémies splénomégaliqnes mérite peut-être de retenir l'attention beaucoup plus qu'il ne l'a fait jusqu'à présent et serait peut-être susceptible d'amener à des observations intéressantes même dans certaines affections sanguines de l'adulte. Enfin une notion étiologique importante réside dans le terrain ; Marfan parlait déjà d'une constitution congénitale défectueuse des organes hématopoïétiques. Nous avons relevé avec une certaine fréquence dans la littérature l'atteinte de deux jumeaux, ou de frères et sœurs, et le cas que nous rapportons offre un exemple d'une fratrie splénomégalique.

Ainsi l'anémie pseudo-leucémique apparaît comme un syndrome et non comme une entité distincte. Il nous faudrait ici reprendre tout au long les conclusions de Cathala et Mlle Boëgner dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*. En tous cas, disons qu'elle est seulement une variété des anémies de l'enfant, dépendant d'infection chronique ou d'intoxication ou de carence alimentaires, et qui doit en partie son allure particulière à l'âge du sujet, et à son hérédité. Et tous ces points sont établis tant par les constatations cliniques (Marfan, Aubertin, L. Tixier) que par l'expérimentation sur les animaux (Cantacuzène, Ribadeau-Dumas et Courcoux).

Les aspects anatomo-pathologiques du syndrome manifestent un retour vers l'hématopoïèse fœtale des viscères. La rate parfois considérable, pesant 100 à

400 gr., rappelle l'aspect histologique d'une rate de nouveau-né : amas de monoblastes, de myélocytes, de polynucléaires, épaissement du tissu conjonctif des cordons de Billroth. Parfois sclérose capsulaire et pulpaire. La moelle osseuse hyperémiée diffuente, présente une abondance inusitée des éléments de la série rouge : hématies nucléées, myélocytes et mégalo-blastes, normocytes et normoblastes, et d'autre part une prolifération des éléments de la série leucocytaire : polynucléose, myélocytose. Une réaction macrophagique marquée portant sur les hématies.

Le syndrome traduit en somme la faculté que possèdent encore à cet âge les parenchymes hématopoïétiques de récupérer leur activité fœtale pour lutter contre les processus déglobulisants.

Co... Jacques, 18 mois (août 1933), amené dans le service du Docteur Grenet pour diarrhée, et augmentation du volume de l'abdomen.

Père et mère bien portants, ont eu 6 enfants dont 2 décédés, l'un à 3 mois de « carreau », l'autre à 6 mois de broncho-pneumonie après coqueluche, 4 vivants dont observations ici.

Enfant né à terme, pesant 2 kgs, nourri au sein, premières dents à 8 mois, ne marche pas encore ; jumeau d'un enfant du même sexe (observation suivante).

Depuis 5 mois la mère a remarqué : pâleur, amaigrissement ; depuis 4 mois ne prend plus de poids, actuellement 8 kg. 700.

A l'examen : enfant pâle, abdomen volumineux, déformé, voussuré à l'hypochondre gauche et flanc gauche. Très grosse rate palpable facilement, descendant jusqu'au pubis, bord interne crénelé restant à 2 cm. de la ligne médiane, limites supérieures percutables à son siège normal. Surface régulière, non douloureuse.

Foie normal. Pas d'adénopathies, sauf quelques petits ganglions durs dans l'aîne droite.

Par ailleurs, rien d'anormal, sauf une diarrhée qui cède rapidement. Température à 38°-39°, qui tombe en 2 jours.

Une radio-pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

La cuti-réaction est négative.

Un examen de sang donne :

G. R.	2.750.000
G. B.	10.000

Formule :

Polynucléaires neutrophiles	46
Polynucléaires éosinophiles	7
Grands mononucléaires	4
Moyens mononucléaires	27
Lymphocytes	7
Myélocyte	1
Métamyélocytes	5
Formes de transition	3

Un B.-W. est négatif, et bien qu'il n'y ait aucun stigmate chez l'enfant ni aucun antécédent suspect chez les parents, on pratique un traitement par frictions mercurielles, puis plus tard par l'acétylarsan, d'ailleurs mal supporté, et qui n'amène aucune amélioration. Dans l'hypothèse d'un kala-azar, on pratique une hémofomoligélification qui reste négative. On tente cependant un traitement par le néostibosane, sans résultat. Une biopsie du ganglion inguinal droit, dont le volume avait d'ailleurs plutôt diminué, montre seulement une réaction fibreuse intense. Une épreuve de spléno-contraction adrénalinique reste négative et donne seulement lieu à une réaction médullaire.

	avant	1/4 d'heure après
G. R.	3.760.000	3.780.000
G. B.	26.000	26.000
Hémoglob.	45 %	

Formule :

Poly. neutro	25	23
--------------------	----	----

— éosino		1
— baso		1
Grands mono	14	12
Moyens mono	30	24
Lympho	20	4
Myélocytes	9	25
Myélocytes non granuleux...		6
Formes de transition	3	4

(Mlle Montefiore).

Ces examens et ces tentatives thérapeutiques nous amènent au 20 septembre : état général mauvais, pâleur, asthénie, aucune gaieté, ni vivacité d'un enfant de son âge, poids stationnaire. La température dans ce délai a présenté 3 clochers à 39°-40°, s'étendant sur 3-4 jours et entraînant une chute de poids brutale à chaque fois.

Une splénectomie est alors envisagée.

Temps de saignement : 18 minutes, et signe du lacet très positif laissant quelques pétéchies ; temps de coagulation : 6 minutes.

Cholestérol sanguin 0 gr. 54 (M. Henry).

La splénectomie est pratiquée le 23 septembre dans le service du Docteur Leveuf, par son assistant le Docteur Godart : une transfusion préparatoire est tentée sans succès ; après l'intervention, une transfusion est faite après dénudation de la veine : 150 gr. de sang.

Ablation de la rate ptosée à long pédicule, une petite rate supplémentaire pédiculée, deux amas spléniques gros comme des noisettes dans le ligament pancréatico-splénique.

Le 26 septembre, le signe du lacet est encore faiblement positif après 10 minutes de striction ; le temps de saignement est de 6 minutes. L'examen de sang donne :

G. R.	4.640.000
G. B.	40.000
Hémoglob.	60 %
Formule :	
Poly. neutro	67
— éosino	3

Grands mono	5
Moyens mono	8
Lympho	13
Myéloc.	1
Métamyéloc.	3

(D^r Levent).

Les suites opératoires sont parfaites : l'état général de l'enfant se relève, la pâleur s'atténue, la gaieté renaît, le poids reste une vingtaine de jours stationnaire après l'opération, s'élève ensuite d'un kilo en un mois.

5 octobre : Signé du lacet négatif.

G. R.	4.325.000
G. B.	27.300
Hémogl.	65 %

Formule :

Poly. neutro	67
— éosino	3
— baso	0
Lymph.	13
Moyens mono.	8
Grands mono.	5
Métamyéloc.	3
Myéloc	1

L'enfant, reprenant une apparence tout à fait normale, est revu de temps en temps et à chaque fois un nouvel examen de sang est fait ; on note en général une anémie légère, une leucocytose progressive, avec hypopolynucléose, lymphocytose, réaction myéloïde avec myélocytes, métamyélocytes, monoblastes, cellules indifférenciées, hématies nucléées.

	21 octobre	31 octobre	6 novembre
Gl. R.	3.000.000	3.833.000	4.050.000
Gl. B.	31.300	37.100	31.000
Hémogl.	65 %	55 %	60 %
Poly. neutro ..	53	29	32
— éosino ..	5	2	6
— basoph. .	0	0	0

Lymphoc. ...	24	45	33
Moyens mono.	10	8	21
Monoc.	4		7
Myéloc.	3	14	
Grands mono.		2	
Monoblastes .			1
Cellule indiff..	Anisocytose		
Coagulation	6'		
Saignement	4'		

Résistance globulaire (15 novembre) :

	Non déplasmatisés	Déplasmatisés	Normaux
H. commenç ^{te}	4,5	4,5	4,5
H. totale	x	2	3
	24 novembre	28 décembre	juin 1934
Gl. R.	3.870.000	3.710.000	3.290.000
Gl. B.	41.100	29.300	52.000
Hémogl.	65 %	60 %	50 %
Plaquettes ...			211.910
Poly. neutro ..	27	24	33
— éosino ..	3	6	4
— basoph. .	1	0	3
Lymphoc. ...	43	8	28
Moyens mono.	8	18	2
Monoc.	0	38	7
Myéloc.	2	1	2,5
Transition ...	13	1	10
Métamyélo. ..		1	0,5
Monoblaste ..		1	8
Cell. Ferrata .		3	
Hém. nucléée.		1	
Saignement.			3'

Résistance globulaire (juin 1934) :

H. commenç ^{te}	5	4,5
H. totale	2	0

	Juillet 1934	Novembre 1934 (âge 2 ans)
Gl. R.	4.070.000	3.740.000
Gl. B.	56.000	44.800
Hémogl. ...	60 %	55 %
Plaquettes .	315.900	220.300
Formule :		
Poly. neutro	30	49
Poly. éosino	7	0
Mastzellen .	1	0
Lymphoc. .	11	39
Moy. mono.	21	4
Monocytes .	24	8
Transition .	6	
	Résistance globulaire normale.	

L'examen histologique de la rate a été fait par le Dr DELARUE. « La rate est le siège d'une prolifération fibreuse intense occupant la capsule conjonctive et les trabécules de l'organe. Cette prolifération collagène s'observe aussi en de larges zones de la pulpe splénique dans les cordons de Billroth qui sont épaissis et limitent fort nettement les sinus, et autour des follicules de Malpighi, réduits pour la plupart à quelques îlots lymphoïdes très rudimentaires. Il en résulte une image de fibroadénie des plus nettes, bien que relativement peu accentuée, mais le fait essentiel observé ici, l'altération majeure de cette rate est la présence de larges plages de métaplasie myéloïde du parenchyme splénique. Au voisinage des corpuscules de Malpighi, ou en pleine pulpe rouge s'observent des îlots de myélo et d'érythropoïèse très actives. La coupe colorée par la méthode de Dominici permet de reconnaître à l'immersion tous les stades intermédiaires des granulo-leucocytes depuis le myéloblaste non granuleux jusqu'au polynucléaire et, de même toutes les figures de maturation des érythroblastes. Ça et là s'observent, dans les sinus, ou dans l'épaisseur des cordons de Billroth des mégacaryocy-

tes tout à fait typiques qui complètent l'image de cette très active hématopoïèse ».

Cherchant à interpréter cet aspect histologique de reviviscence hématopoïétique splénique et de sclérose périsplénique et pulpaire, Delarue signale comme causes possibles chez le nourrisson l'hérédosyphilis splénique d'abord, la plupart des anémies graves du type anémie splénique bien qu'il n'y ait pas ici les images d'hémato-macrophagie et de prolifération réticulaire et endothéliale habituelles. Ces raisons et l'absence de dépôt ferrugineux lui font éliminer l'ictère hémolytique et l'absence de thrombomacrophagie, éliminer le purpura chronique.

Co... Jean, 18 mois (août 1933), jumeau de l'enfant de l'observation précédente. Né à 8 mois et demi, pesant 1 kil. 500. Aspect normal, développement satisfaisant ; cependant la rate est percevable sur deux travers de doigt et palpable au niveau de son pôle inférieur. Cutiréaction négative. B.-W. négatif. Temps de coagulation sur lame : 10 minutes. Signe du lacet : positif.

L'examen du sang donne :

G. R.	4.640.000
G. B.	10.000

Formule :

Poly. neutro	38
Poly. éosino	6
Poly. baso	1
Grand mono.	3
Moyens mono.	48
Lymphocytes	4

En juin 1934, âge : 2 ans et 4 mois, la rate est percevable sur 4 travers de doigt, l'examen du sang est normal de même que la formule ; la numération des plaquettes donne le chiffre de 248.000 ; la résistance globulaire est légèrement augmentée.

Co... Ginette, 7 ans (août 1933), née à terme, aucun antécédant notable, épistaxis fréquents et faciles. Hypotrophique.

Abdomen un peu volumineux, la rate dont le bord interne est aisément palpable forme une masse dans l'hypocondre gauche, à surface lisse, consistance ferme, indolente.

Le foie déborde les fausses côtes de 3 travers de doigt tandis que sa matité recouvrait au bord supérieur son siege normal. Ascite légère dont la matité se déplace dans les flancs, quelques ganglions gros durs dans l'aisselle gauche. Rien d'anormal par ailleurs à l'examen des viscères. Cyphoscoliose dorsale à convexité gauche. Thorax rentré.

Cuti négative. B.-W. négatif.

Temps de saignement : 6 minutes et demie.

Temps de coagulation : 6 minutes et demie.

Signe du lacet : négatif.

Après splénocontraction
adrénalinique

Examen du sang :

Gl. R.	4.560.000	
Gl. B.	9.000	10.500
Poly. neutro	56,5	60
Poly. éosino	9,5	1
Gr. mono...	1,5	2
Moy. mono	22	29
Lymphoc. .	5	2
Transition .	5,5	1
Myélocytes .		5

Résistance globulaire normale.

Revue en octobre, même état splénohépatique, ascite discutable. Examen du sang comparable.

En juin 1934, la rate déborde le rebord costal de près d'un travers de main. Pas d'ascite.

Gl. R.	4.505.000
Gl. B.	4.600
Hémoglob.	75 %
Plaquettes	226.600

Formule :

Poly. neutro	62
Poly. éosino	5
Mastzellen	1

Lympho.	12
Moyens mono.	6
Monocytes	12
Cell. de Ferrata	2

Résistance globulaire normale.

Co... Marinette, 10 ans et demi (août 1933), née à terme. Aspect satisfaisant. Rate percevable sur une paume de main, pôle inférieur palpable sous le rebord costal. Pas de gros foie, pas d'adénopathie.

B.-W. : négatif. Cuti : positive.

Temps de saignement : 7'.

Temps de coagulation : 4'.

Signe du lacet : légèrement positif (4 à 5 pétéchie).

Examen du sang :

Gl. R.	5.320.000
Gl. B.	5.000
Poly. neutro	63
Poly. éosino	12
Grands mono.	2
Moyens mono.	21
Formes de transition	2

(Mlle Montefiore).

En juin 1934, même splénomégalie. Mêmes numération et formule ; l'éosinophilie est passée à 1 %.

Résistance globulaire normale.

M. Co..., le père des enfants, bien portant. Foie et rate de volumes normaux. Pas d'adénopathie. Examen somatique négatif. Temps de saignement 2 à 3 minutes.

Temps de coagulation : 8 minutes.

B.-W. : négatif. Rien de suspect dans les antécédents personnels.

Mme Co..., la mère des enfants.

Examen somatique ne décèle rien d'anormal. Rien dans les antécédents.

En résumé : Chez un enfant de 18 mois, volumi-

neuse splénomégalie, anémie, leucocytose, avec hypopolynucléose, réaction myéloïde : myélocytes et métamyélocytes, mononucléose. Malgré l'absence regrettable de numération des hématies nucléées, nous pensons qu'un tel ensemble, étant donné l'âge du malade, relève d'une anémie pseudo-leucémique. L'examen histologique de la rate vient appuyer ce diagnostic. Notons une association de signes d'hémogénie marquée sans hypoplaquettose. Mais un point important est l'évolution après splénectomie : d'abord on enregistre une réaction myéloïde puis lymphoïde associée, mais seulement transitoire, et leucocytose subleucémique qui va croissante jusqu'au moment où la famille a été perdue de vue.

Chez le frère jumeau : On ne note guère que splénomégalie et signe du lacet positif.

Chez une sœur plus âgée : Splénomégalie avec tendance à la mononucléose.

Nous n'avons aucun renseignement sur les ascendants ou collatéraux du père et de la mère.

CHAPITRE II

LA FAMILIALITÉ

Un des caractères les plus importants des splénomégalias que nous envisageons ici est la familialité. Certes cette notion sous-entend l'examen de la famille, qu'il ait été systématique selon l'usage en pédiatrie, ou qu'il ait été voulu comme il advient chez l'adulte dans les circonstances qui le font désirer, ictère hémolytique par exemple ; mais cette étude familiale peut manquer pour des raisons diverses et sans doute nombre d'affections héréditaires restent encore méconnues par cela même. Il faut le plus souvent qu'une circonstance fortuite amène à observer chez divers individus d'une même famille une même affection, pour que l'idée de la nature héréditaire de celle-ci vienne à l'esprit et que sa recherche en amène la confirmation dans des observations ultérieures. Mais on ne peut s'empêcher d'observer que les conditions actuelles de la vie ne sont pas favorables à ce genre d'observation ; l'essaimage des familles et fréquemment la mobilité incessante des individus, d'une part, la sollicitation de ces derniers dans les villes par des consultations spécialisées de dispensaires ou d'hôpital

qui s'ignorent et que rien ne relie ni dans le présent, ni dans le temps, en sont les principales causes contre lesquelles il est sans doute difficile de combattre mais où l'adoption du livret médical individuel, apporterait certainement de grandes chances d'amélioration.

Il faut à ces premières difficultés joindre la nécessité de l'existence d'une descendance suffisante pour qu'il soit possible de discerner par l'étude des fréquences relatives, ce qui relève de la pure coïncidence et ce qui appartient à l'hérédité morbide transmise selon les lois mendéliennes ; il faut encore que l'âge des sujets soit suffisant au moment où on les observera pour que la maladie ait eu le temps en quelque sorte de caractériser ses signes pour qu'ils ne passent pas inaperçus ou de les grouper de façon suffisamment explicite pour en permettre l'interprétation.

Cet ensemble de conditions entre autres nécessaires à l'observation d'affections héréditaires ou familiales rend compte de la difficulté de connaître celles-ci.

Comment s'entend ce caractère de familialité ? Parmi les maladies congénitales, élimine-t-on celles qui dépendent d'une infection congénitalement transmissible, telle la syphilis, il reste les affections relevant d'une atteinte germinale soit accidentelle et alors non héréditaire, soit au contraire héréditaire, ce sont les affections mendéliennes. Parmi celles-ci les maladies familiales furent bien groupées par Charcot qui les caractérisa par quelques traits communs : elles frappent de nombreux sujets d'une même fa-

mille ; dans une même famille elles affectent une même forme et une même évolution chez chacun des sujets atteints ; elles apparaissent chez eux comme une conséquence d'une tare originelle du germe, devenant manifeste par suite du développement et indépendamment de toute action pathogène extérieure. Mais dans leur manifestation ces maladies familiales sont gênées, comme toutes les maladies congénitales, par une foule d'éléments perturbateurs qui viennent dissimuler le caractère mendélien de l'affection. Bon nombre de ces éléments sont connus grâce à l'expérimentation chez les animaux et les végétaux chez lesquels il est facile de s'en débarrasser et de faire apparaître l'hérédité pathologique ou morphologique des caractères simples, faciles à suivre et à reconnaître chez les individus, condition avantageuse qui nous manquera chez l'homme. La connaissance de ces difficultés et de ces éléments perturbateurs (complexité de certains caractères héréditaires dont chaque composant passe dans la descendance indépendamment et suivant les lois mendéliennes ; incompatibilité parfois inattendue de telle modalité de caractère avec une autre modalité d'un autre caractère), n'ajoute rien que de négatif à l'étude des maladies familiales, mais du moins elle rend compte dans une certaine mesure de la fréquence avec laquelle seront masquées, inapparentes, les lois de l'hérédité en pathologie humaine, et partant de la relative rareté des observations.

Quoi qu'il en soit, en présence d'une fratrie frappée

d'une même affection, ou bien on retrouvera les signes de celle-ci chez un des ascendants immédiats, ou bien ceux-ci seront parfaitement sains en apparence. Dans le premier cas on parlera d'hérédité directe continue, la maladie se transmettant sans sauter de générations ; parmi les descendants, conformément aux lois de Mendel, 50 % des sujets seront atteints et transmettront la maladie, 50 % seront sains et auront une descendance saine où ne reparaitra jamais la maladie à moins d'alliance nouvelle avec un sujet malade. Le caractère morbide est dit ici dominant. Cependant dans ce cas où l'un des parents est malade, il peut se faire également que l'on se trouve en présence d'une affection à caractère récessif, à hérédité discontinue collatérale : l'un des géniteurs est malade, l'autre sain en apparence est à la vérité atteint à l'état latent, et possède l'aptitude à la maladie qui est elle-même héréditaire. Leur descendance donne des sujets sains et des sujets ayant hérité de l'aptitude à la maladie, en proportions égales.

Dans le deuxième cas, le père et la mère sont apparemment sains, l'hérédité est dite discontinue, collatérale, le caractère héréditaire est mendélien récessif et la recherche des antécédents montrera l'existence d'un malade chez les grands-parents, tandis que la génération des parents et leurs collatéraux, apparemment saine, comportait à la vérité des sujets sains réellement et des malades latents dans une proportion de 50 % des uns et des autres pour la fratrie considérée.

Ces caractères héréditaires n'apparaîtront qu'à l'observation de la descendance des sujets mais heureusement on a la possibilité de se reporter à la liste connue des affections rentrant dans l'une ou l'autre catégorie puisque le fait d'être dominant ou récessif appartient de façon immuable et en propre au caractère héréditaire. En définitive, ou bien la maladie mendélienne est dominante, l'hérédité est alors directe et continue, moitié des descendants sont malades et transmettent la maladie à leur descendance, moitié sont sains et ne retrouveront jamais la maladie dans leur descendance ; ou bien, au contraire, la maladie mendélienne est récessive, l'hérédité est collatérale discontinue, longtemps elle peut se transmettre à l'état latent.

L'union d'un malade latent à un sujet sain donne autant de descendants sains que de latents. L'union du même à un malade donne moitié malades, moitié latents. L'union du même à un autre malade latent donne un quart des descendants malades, une moitié malades latents, un autre quart sain. Donc dans une descendance en apparence saine d'une maladie récessive celle-ci peut tout à coup réapparaître.

Mais nombreuses sont les maladies familiales qui ne rentrent pas dans l'un ou l'autre de ces groupes et dont l'hérédité est perturbée par des corrélations dont une des plus typiques, des mieux connues, est celle qui unit certaines maladies familiales au sexe, soit élection de l'affection pour tel sexe, soit hérédité dite matriarcale, telle que celle de l'hémophilie.

Nous envisagerons successivement l'étude des caractères héréditaires dans chacune des affections dont nous avons parlé ici.

Le caractère congénital de l'ictère hémolytique est un fait connu et admis auquel on a voulu opposer les ictères hémolytiques acquis, distinction qui persiste, nous l'avons vu, dans les descriptions cliniques ; l'ictère splénomégalique de Hayem s'opposerait ainsi à l'anémie splénomégalique ictérigène des ictères hémolytiques acquis. Il est vrai qu'on connaît des étiologies possibles de ce second syndrome et dont le traitement possède un retentissement évident sur celui-ci, mais ces faits d'ictère acquis ne sont pas les plus fréquents. Très souvent on ne retrouve aucune étiologie quel que soit le syndrome réalisé et l'étude des collatéraux peut être particulièrement instructive si elle permet de relever un autre malade ou un sujet présentant des troubles voisins qu'on tend à homologuer aux premiers aujourd'hui, ou même offrant simplement une fragilité globulaire accrue avec splénomégalie. Pour reprendre un mot de Chabrol, « en fait il n'y a guère qu'un seul malade qui répond plus ou moins justement » à l'interrogatoire, qui lors d'un premier accident net donnera des renseignements vagues sur son passé, et lors d'accidents ultérieurs saura mieux grouper ses souvenirs et révéler parfois un passé suffisamment explicite avec pâleur anémique, ou teint jaunâtre, ou encore des renseignements de valeur sur d'autres sujets de sa famille.

L'ictère hémolytique se classe parmi les affections à hérédité continue directe, l'ictère présente le caractère dominant. Les exemples en sont connus de longue date et le fait est classique. Il fut récemment remis en évidence par une observation de R. Debré, M. Lamy et Mlle Baudry ; nous la résumerons ici :

« Observation d'une famille de sujets atteints. — La mère, subictérique depuis l'âge de 14 ans, présente des crises vésiculaires avec ictère, une grosse rate, des iso-hémolysines dans le sérum. Un enfant, mâle, présente un ictère hémolytique typique ; une fille, Odette, n'a jamais eu d'anémie ni d'ictère et présente seulement une grosse rate ; un autre enfant, Jean, âgé seulement de 3 ans, présente anémie, subictère et grosse rate. Un oncle maternel présente également anémie, ictère, grosse rate, des isohémolysines du sérum et dit avoir été traité déjà en 1913 pour ictère hémolytique. Son fils, 18 ans, présente subictère, splénomégalie volumineuse. Louis, âgé de 16 ans, paraît normal mais sa rate est percutable sur 4 cm. »

Au cours de la discussion qui suivit la publication de cette observation à la Société Médicale, Chauffard rapporta l'observation de Campbell et Warner, d'une famille dans laquelle se rencontrent 15 cas d'ictère hémolytique répartis sur 5 générations.

Dans l'entourage familial du malade on rencontre d'autres sujets atteints, malades connus ou qui s'ignorent, ou sujets bien portants présentant seulement les symptômes sans en manifester nulle incommodité ; parfois aussi il faut avoir pratiqué les examens de

sang pour dépister des états restés parfaitement latents. Ainsi trouvera-t-on à côté d'un tableau typique d'ictère hémolytique, des aspects dégradés, réduits à une expression symptomatique simplifiée.

Suivant les familles considérées, il semble que ce soit tel ou tel caractère de la maladie qui prévaut chez les divers sujets atteints pour marquer le lien qui unit leurs états. C'est ainsi que chez certains ce sera l'ictère qui dominera : ictère net, ou subictère, ou teinte cholémique se retrouveront chez tous, et on observera tous les intermédiaires entre l'ictère splénomégalique typique, l'état subictérique avec grosse rate et la cholémie familiale rangée par Gilbert et son élève Chabrol dans les formes extrêmes de dégradation de l'ictère hémolytique. Les symptômes anémiques et les signes hématologiques reculent à l'arrière-plan, ils tendent même à disparaître dans cette dernière forme. Chez d'autres l'anémie, au contraire, frappe davantage et va de l'anémie ictérigène splénomégalique à l'anémie splénique hémolytique qui peut n'être même en apparence qu'une anémie splénique où le caractère hémolytique, la fragilité globulaire, n'apparaît qu'à l'occasion de paroxysmes et de façon transitoire qu'il faut savoir saisir. Mais le plus souvent les divers aspects peuvent se trouver réunis dans une même fratrie pour peu que le nombre de sujets atteints y soit suffisant, et l'on observe côte à côte des formes ictériques, des formes anémiques, et de toute façon des sujets qui, sans avoir ictère ni anémie, sont splénomégali-ques, splénomégalie et hémolyse consti-

tuant les points communs entre les divers états (N. Fiessinger, Ollivier, Ramadier). Cette splénomégalie pure apparaît comme le moindre signe de cette « maladie hémolytique » qui se transmet avec des caractères de morbidité bien variables selon les sujets. Elle semble le dernier témoin de la maladie abâtardie dans la descendance et ramenée à son expression la plus simple dans la « famille splénopathique » (Chauffard).

Enfin parfois on rencontre également des manifestations de même ordre physiopathologique bien que d'expression très différente, chez un des membres de la famille, par exemple une hémoglobinurie.

Nous résumons ici quelques observations démontrant ces faits :

— CHAUFFARD et TROISIER (1909). Obs. d'une femme offrant le tableau classique d'un ictère hémolytique splénomégalique. Son fils présente une splénomégalie sans ictère. Tous deux sont atteints d'une diminution de la résistance globulaire et offrent la présence dans le sang d'hématies granuleuses.

— FIESSINGER, OLLIVIER et RAMADIER. Obs. d'une famille où une grand'mère est atteinte d'ictère hémolytique splénomégalique, tandis que sa fille présente une anémie splénomégalytique, sans ictère, et que sa petite fille ne présente plus qu'une splénomégalytie, sans anémie ni ictère. Chez les trois personnes on note une diminution de la résistance globulaire. Une mortalité élevée est relevée parmi les frères et sœurs de la fille. Ces faits « prouvent qu'il peut s'établir une hérédité fonctionnelle splénique sans forcément engendrer le même tableau morbide ».

— CHABROL, MAXIMIN, BUSSON. Observation d'une mère qui présente un ictère hémolytique, et dont la fille présente une splénomégalie avec résistance globulaire abaissée.

Le purpura chronique se présente comme une maladie héréditaire discontinue collatérale, à caractère mendélien récessif ; c'est l'allure que classiquement on lui assigne. Cependant P. Chevallier lui décrit une hérédité directe continue, ne sautant pas de génération, se retrouvant chez les ascendants immédiats et lointains. C'est aussi l'opinion de P.-E. Weil, cité par Isch-Wahl qui voit la maladie héréditaire surtout dans la lignée maternelle. A la vérité la question semble difficile à trancher tant est fréquente l'hémogénie fruste pour peu qu'on la recherche et ceci aussi bien chez les collatéraux ou les ascendants de malades grands hémogéniques qu'en dehors de toute lignée pathologique. En outre, les signes de petite hémogénie sont d'observation courante au cours des splénopathies diverses, en sorte qu'il devient difficile d'interpréter sa signification nosologique.

Dans notre observation de la famille Cha... nous notons que l'affection atteint une fratrie alors qu'elle laisse indemne le père et la mère et que l'on ne retrouve aucun fait pouvant se rattacher à la maladie chez les grands-parents, oncles ou tantes.

Dans la descendance l'hémogénie se transmettrait plus tôt avec la même forme symptomatique : ainsi la mère et la fille feront toutes deux une hémogénie à forme génitale. Cependant dans l'entourage du ma-

lade on retrouve la maladie sous des aspects divers. On en retrouve toutes les expressions cliniques : purpura hémorragique typique ou maladie de Werlhoff, purpura ecchymotique, hémogénie sans purpura. Enfin même, comme par une dégradation de la maladie, on trouve de simples tests d'hémogénie réduits à la prolongation du temps de saignement ou au signe du lacet sans que les plaquettes soient atteintes dans leur nombre, mais seulement dans leur qualité dont attestent leur aspect, leur mobilité, leur affinité tinctoriale: c'est la thrombasthénie de Glanzmann. On arrive alors aux manifestations mineures de la dyscrasie, petites épistaxis, gingivorragies provoquées faciles, menstruations abondantes, parfois modifiées heureusement à l'occasion d'un traitement général, ou endocrinien, ou dirigé contre tel état que l'on soupçonne comme pouvant être la cause. Et la difficulté devient insurmontable de savoir s'il s'agit d'un syndrome hémogénique secondaire ou si c'est une hémogénie cryptogénétique et dont l'apparition est toujours possible en dehors de toute hérédité, ou enfin s'il faut imputer le fait au contraire à une descendance pathologique.

Pour la maladie de Gaucher la question de l'hérédité est mieux établie. Nombreuses sont les observations qui font ressortir le caractère familial de la maladie et la chose est si bien connue aujourd'hui que, malgré la rareté de la maladie, parler de splénomégalie familiale c'est immédiatement évoquer la mala-

die de Gaucher à côté des splénopathies hémolytiques. Les lois qui président à sa transmission héréditaire sont cependant moins précisées, et dans sa première publication avec Oberling, en 1927, Woringer lui refusait ce caractère malgré quelques faits relevés dans l'ascendance de ses malades et qui, sans être démonstratifs, n'en étaient pas moins des points importants en faveur d'une forte probabilité. L'observation qu'il apporte et que nous résumons plus haut et mieux encore celle d'Anderson sont démonstratives à ce sujet. D'autres observations plus anciennes prennent également toute leur valeur dans le débat si l'on tient compte de la forte mortalité en bas âge dans la famille comme un argument de probabilité de la maladie chez les sujets décédés. Cette mortalité élevée constitue d'ailleurs une grosse difficulté pour apprécier les caractères d'hérédité de la maladie dans la mesure où elle brise la chaîne. Il apparaît cependant évident qu'il ne s'agit point d'une hérédité directe mais collatérale, récessive et n'atteignant que les sujets d'une même fratrie, alors qu'on ne note rien de pathologique réunissant oncles et neveux ou oncles et cousins, c'est donc une hérédité collatérale purement familiale, et sans atavisme. C'est une maladie fraternele.

Apert écrit, en 1927, que dans les observations publiées la proportion des cas familiaux s'élève à 40 % si on considère que dans ces maladies récessives les sujets atteints représentent 25 % d'une fratrie, il faut nécessairement que les familles soient nombreuses

pour que l'on ait chance d'observer des cas familiaux. Dans ces conditions cette proportion de 40 % apparaît élevée et constitue une preuve que la maladie est bien familiale et non acquise, ni accidentelle.

Anderson veut tirer de son observation très complète cette conclusion que la maladie ne frappe que les filles et respecte les mâles qui néanmoins contribuent à la transmettre. Le fait semble ressortir du cas par lui rapporté. Il n'avait pas encore été signalé. Y aurait-il ici une hérédité comparable à celle de l'hémophilie ? Mais au lieu d'une hérédité matriarcale limitée aux mâles, ce serait une hérédité transmise par les mâles indemnes aux filles seules atteintes, la formule serait renversée. Mais la simple lecture des observations publiées jusqu'à ce jour de maladie de Gaucher montre qu'elle atteint les garçons aussi bien que les filles et qu'il faut s'en tenir à la notion de maladie familiale récessive, maladie fraternelle, sans pouvoir dire plus à l'heure actuelle.

Parmi les formes d'une même famille, on retrouve les diverses expressions cliniques de la maladie, forme complète suraiguë du nourrisson, forme à manifestation d'anémie splénique, ou de pigmentation cutanée, forme osseuse, du grand enfant ou de l'adulte, et parfois forme purement splénomégalique. Cependant il semble qu'il y ait une tendance pour certaines familles à faire plutôt des formes nerveuses, pour d'autres surtout des formes osseuses, pour certaines des formes rapidement mortelles, pour d'autres des formes compatibles avec une longue survie.

Nous schématiserons ici quelques-unes des observations connues où ressort la notion d'affection familiale :

— BOVAIRD en 1900 signale dans une famille de 9 enfants, 4 morts avec les signes cliniques de maladie de Gaucher, sans contrôle histologique.

— DE JOSSELIN, DE JONG et VON HEUKELOM, en 1910, dans une famille de 11 enfants, 6 avaient grosse rate et gros foie, parmi lesquels l'un avait montré de la pigmentation, un autre une anémie légère et fut splénectomisé.

— ERDMANN et MOORHEAD en 1914 citent une famille de 4 enfants, deux, un garçon, une fille, sont atteints de grosse rate, gros foie, anémie légère et leucopénie. La splénectomie améliore la dernière enfant et permet un contrôle histologique.

— REBER, en 1923, cite deux enfants, un garçon et une fille, morts dans la première année, contrôle histologique. Un premier enfant est bien portant.

— REUBEN, en 1924, rapporte trois cas avec deux morts chez deux filles et un garçon dans une famille de 4 enfants dont les parents sont bien portants.

— OBERLING et WORINGER en 1927 puis en 1934 rapportent l'observation d'une famille de 7 enfants dont 5 sont morts avant la première année, les parents sont normaux.

Premier enfant : garçon, meurt à 8 mois, prédominance de signes nerveux.

2^e enfant : fille, normale.

3^e enfant : fille, meurt à 11 mois, prédominance de signes nerveux.

4^e enfant : fille, meurt à 1 an, signes nerveux.

5° enfant, garçon, meurt à 1 mois.

6° enfant, meurt dans la première année.

7° enfant, vivant, bien portant.

Sur les 5 enfants décédés, quatre fois le diagnostic a été confirmé anatomiquement.

L'ascendance de ces sujets est remarquable par une grande mortalité en bas âge parmi les collatéraux des deux grand-mères paternelle et maternelle. Les grands-parents paternels sont en vie ; 7 frères et sœurs de la grand'mère paternelle sont morts en bas âge de maladie indéterminée ou d'affection aiguë banale.

Du côté des grands-parents maternels, le grand-père est mort à 72 ans d'un cancer, la grand'mère vit ; 7 frères et sœurs de celle-ci sont morts en bas âge. Le père bien portant a 3 frères bien portants avec des enfants sains, un quatrième frère est mort à 15 jours avec bec-de-lièvre ; la mère bien portante a 3 frères et sœurs bien portants avec des enfants sains, un quatrième frère sourd et arriéré, et 2 autres frères morts l'un à la naissance, l'autre, prématuré, quelques jours après.

— K. KATO, en 1935, rapporte l'observation de trois sujets malades dans une famille japonaise :

Une fille : très grosse rate, gros foie, fractures et signes osseux. Splénectomie à 4 ans, cellules de Gaucher dans la rate, évolution progressive avec signes nerveux et mort à l'âge de 7 ans.

Un frère : très grosse rate, signes osseux, contracture, splénectomie à 4 ans, marche progressive, mort à 6 ans.

Une sœur : grosse rate, anémie, mort à 2 ans.

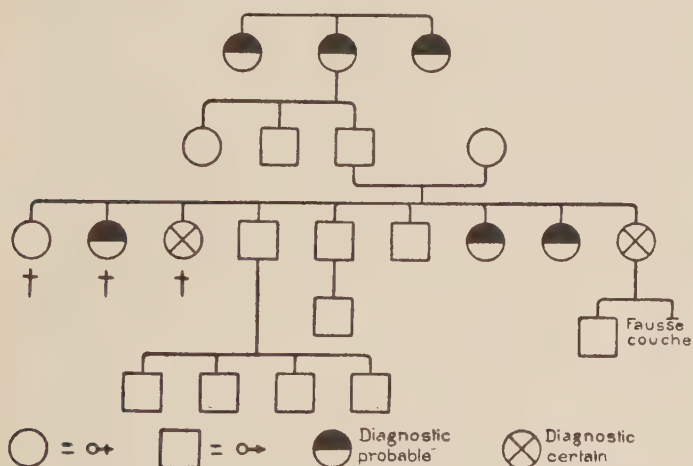
— PITTALUGA et ROF, en 1932, rapportent :

1° Deux observations de maladie de Gaucher chez une fille de 11 ans et un garçon de 7 ans qui meurt après splénectomie, tous deux d'une famille de 13 enfants dont 10 sont vivants.

2° Une observation de maladie de Gaucher chez un enfant d'une famille de 6 enfants dont 3 sont morts vers un an de rougeole, méningite, et l'une avec un gros abdomen.

Enfin on retrouve encore des cas familiaux, chez frères et sœurs, dans les observations de Brill, Mandlebaum et Liebman, de Mandlebaum, de Schlagenhauser:

— ANDERSON, en 1933, rapporte l'observation d'une famille russe : sur 9 enfants, 2 filles sont atteintes de maladie de Gaucher vérifiée anatomiquement : l'une présentant de la tuberculose dont elle meurt à 17 ans, l'autre a grosse rate, pigmentation brunâtre, elle donne un fils sain et une fausse couche.



3 autres filles sont vraisemblablement atteintes : l'une morte à 6 ans avec gros ventre, pigmentation ; les autres présentent pigmentation, grosse rate.

Une sixième fille est morte à un an et demi de rougeole.

3 garçons sont bien portants, deux d'entre eux ont des enfants normaux.

Le père et la mère des enfants sont normaux ; un oncle et une tante paternels n'ont rien présentés de notable.

La grand'mère paternelle et ses deux sœurs sont mortes assez jeunes (la grand'mère avait 22 ans) avec gros ventre et pigmentation.

Nous résumons ces faits dans le tableau ci-dessus.

La maladie de Niemann-Pick n'est pas aussi bien connue comme maladie familiale, que la précédente. Le nombre des observations en est d'ailleurs encore restreint, et il est advenu plusieurs fois que le diagnostic fut porté sur un enfant d'une famille, laquelle déjà avait perdu un nourrisson avec des symptômes comparables mais sans que la cause de la mort ait été reconnue. Ces faits déjà prennent une certaine valeur dans le petit nombre des observations rapportées. Mais il existe aussi des cas d'atteinte familiale : R. Hamburger rapporte celui d'un enfant de 14 mois atteint de forme associée de Niemann-Pick et Tay-Sachs, dont la sœur aînée est morte à 6 mois, parents israélites, lithuanienne et austro-russe. Knox, Wahl et Schmeisser, dans l'observation qu'ils rattachent indûment à la maladie de Gaucher et que Mandlebaum ramène plus tard à la maladie de Niemann-Pick, rapportent l'atteinte de deux sœurs. S. J. Winter en 1932 donnent deux observations de nourrissons, de 17 mois et 8 mois, deux sœurs également. La nature familiale de la maladie apparaît bien plus que vraisemblable et est admise par le plus grand nombre. Le rapprochement établi avec l'idiotie familiale de Tay-Sachs ajoute encore à cette opinion.

La maladie de Banti n'est ni héréditaire, ni familiale et on ne saurait envisager l'étude ici du caractère familial ou héréditaire des syndromes de Banti dont nous avons dit combien ils constituaient un cadre vaste, mal déterminé, cadre d'attente où rentrent de multiples faits considérés à une période de l'évolution pathologique. Mais de ce cadre nombreux sont les cas qui sortiront, si leur évolution se poursuit et n'est pas stabilisée ou entravée par une splénectomie, et s'affirmeront avec le temps comme telles des maladies connues dont ce syndrome a pu être une phase de début. Et parmi ces maladies nous en savons aujourd'hui quelques-unes capables d'être familiales : nous citerons les cirrhoses de Hanot, la cirrhose splénomégalyque de Lhermitte, forme hépatique de la dégénération hépatolenticulaire de Wilson, etc. Voir un pareil syndrome à l'origine possible de tableaux morbides tellement différents dans leur réalisation complète et typique apparaît certes moins osé quand on a pris connaissance des faits rapportés par le Professeur Carnot, P. Harvier, J. Caroli, d'une part, par N. Fiessinger, F. P. Merklen et G. Brouet, d'autre part, de cirrhose de l'adulte intermédiaire cliniquement et anatomiquement à la maladie de Banti et à la cirrhose de Hanot.

Le syndrome d'anémie pseudo-leucémique de von Jacksch-Luzet, dont nous pensons avoir rapporté une observation parmi nos cas de splénomégalyes familiales, s'est montré lui aussi parfois sur plusieurs su-

jets d'une même famille. Parmi les faits qui ont été rapportés de ce tableau morbide on peut retrouver l'atteinte simultanée de deux jumeaux rachitiques (obs. de d'Espine et Janneret), atteinte d'un garçon de 5 ans et de sa sœur de 3 ans dans l'observation d'Acuna, deux frères dans une observation de L. Tixier. Dans notre cas particulier les autres enfants n'ont pas de formule d'anémie pseudo-leucémique, ils ont d'ailleurs passé l'âge de cette maladie, mais ils ont tous une grosse rate avec ou sans autre signe. Nous devons noter le fait tout en observant, pour l'interprétation, les mêmes réserves que précédemment au sujet des syndromes de Banti. Nous pouvons dire qu'ici les splénomégalies se sont montrées familiales, s'accompagnant dans un cas d'un syndrome d'anémie splénique ; mais nous ignorons si celui-ci est héréditaire.

Nous l'avons vu, dans l'entourage de nos malades il y a, outre les sujets sains, ceux qui, sans reproduire la maladie, sont cependant porteurs de quelques signes pathologiques qui permettent de la reconnaître, et aussi ceux qui ne conservent pour tout symptôme qu'une grosse rate. C'est peut-être, et nous y reviendrons plus loin, le seul point qui réunit vraiment nombre de cas héréditaires ou familiaux ; c'est bien le seul dans nos observations. A ce stade de la splénomégalie pure on ne peut parler de maladie, pas davantage de syndrome. Il n'y a qu'une splénomégalie,

rien de plus ; « splénopathies familiales », a dit Chauffard pour désigner les faits rencontrés dans la descendance d'ictère hémolytique. Et tout naturellement un rapprochement se fait dans notre esprit avec les prédispositions congénitales, héréditaires, contestées et observées dans bien des domaines de la pathologie générale ; méiopragie héréditaire, localisation constante d'une moindre résistance pour les sujets d'une même lignée, qui tendra à former en quelque sorte un pôle d'attraction et à fixer sur lui tout processus pathologique, comme aussi sans doute à localiser à son niveau d'abord tout déséquilibre susceptible de naître d'une situation exceptionnelle, transitoire ou prolongée, qu'il ne pourra soutenir, telle celle peut-être d'un trouble métabolique. Et l'on arrive à imaginer que ce qui est héréditaire ce n'est pas la maladie, puisqu'elle ne se reproduit pas chez chaque sujet atteint, mais seulement une modalité fonctionnelle de la rate qui s'extériorisera chez les malades par des troubles identiques dans leur ensemble mais ne réalisant pas nécessairement le même tableau morbide.

Un exemple de cette prédisposition familiale et de ses possibilités a été donné récemment par l'observation de Cathala et Mlle Boëgner, d'un enfant de 18 mois dont la mère et la sœur font une grosse anémie chronique et qui lui-même fait à l'occasion d'erreurs de régime une anémie splénomégalytique myéloïde.

Ici apparaît cette pathologie si étroitement liée à la nature même du « terrain ». L'individu s'affronte à la maladie non plus pour se plier à sa loi prévue,

expérimentalement codifiée pourrait-on dire, comme fait le cobaye vis-à-vis de la préparation microbienne de telle ou telle virulence, mais plutôt pour lui imposer sa propre défense selon les moyens dont il a reçu en naissant les possibilités plus ou moins développées. Par ces dernières l'individu est solidaire de sa lignée qui lui imprime des caractères héréditaires pathologiques ou des prédispositions pathologiques au même titre que des caractères morphologiques. Cet état morbide ou la prédisposition qu'il a reçue, l'individu va le laisser se développer, se manifester ou bien au contraire il va s'y opposer, s'adapter au mal et le tolérer, ou l'arrêter à un stade où il n'est encore qu'ébauché.

De ces considérations sur le caractère héréditaire ou familial des maladies envisagées ici ressort le lien qui unit le malade à ses congénères et l'erreur où risque de nous faire tomber la trop fréquente obligation où nous sommes de considérer un sujet individuellement, de le sortir de sa lignée; qu'il nous est le plus souvent impossible de connaître.

L'étude du caractère familial ou héréditaire des maladies que nous avons passées en revue ne manque évidemment pas d'intérêt.

Nous avons vu que pour certaines elle a permis de connaître les formes dégradées qui, envisagées isolément, pouvaient paraître assez différentes de la maladie type pour en être distinguées. Non seulement ce sont des formes cliniques d'une affection qui sont ainsi révélées, mais encore des aspects qui se sont

montrés voisins et prenant une égale signification sans qu'on puisse dire parfois s'ils doivent entrer dans le même groupe nosologique ou être tenus pour équivalents. Et nous pensons surtout ici aux ictères hémolytiques et à tous les aspects que l'étude de l'hérédité y rattache.

Cette étude, en outre, pose évidemment toujours le même problème fondamental de savoir comment se transmet telle prédisposition anatomique ou fonctionnelle, mais aussi comment elle reste latente ou bien supportée, ou au contraire évolue vers la réalisation d'un état morbide, non toujours rigoureusement identique chez les divers sujets d'une lignée.

En présence du malade, l'étude des collatéraux et des ascendants offre un précieux appoint au diagnostic, surtout manifeste pour la maladie de Gaucher par exemple, de diagnostic difficile.

Elle fait connaître une étiologie à laquelle il faudra penser, ou plutôt une absence d'étiologie dont il faudra savoir se contenter : l'hérédité, qui n'exclura évidemment pas la recherche et l'élimination préalable des diverses causes connues habituelles.

Enfin elle pose la question de la prophylaxie de celles de ces affections qui sont héréditaires. Toute précaution est inopérante dans les maladies à hérédité directe continue comme l'ictère hémolytique. On n'empêchera pas la descendance des sujets atteints d'être frappée de la maladie dans la proportion connue. Les descendants sains ne devront pas être redoutés pour des alliances à d'autres familles puisque

leur descendance restera saine. Dans les maladies fraternelles, les descendants ou collatéraux des sujets atteints sont toujours suspects ou d'être atteints ou de garder la maladie à l'état latent pour la transmettre eux-mêmes. Mais le caractère morbide n'étant plus ici dominant, le mariage à un sujet sain comporte moins de risques de morbidité des enfants. Par contre il faut ici éviter à tout prix un mariage consanguin.

Ce sont les seuls préceptes que l'on puisse, à l'heure actuelle, énoncer. Reconnaissons qu'ils sont encore bien peu de chose et que c'est un abus de langage de parler ici de prophylaxie. La seule vraie serait d'empêcher toute descendance chez ces sujets : pour les ictères hémolytiques une telle mesure, en admettant qu'elle fut possible et applicable, apparaît plus néfaste que le mal lui-même dont on a vu qu'il tend à s'abâtardir bien souvent dans la descendance qui fait retour à l'état normal progressivement. Pour des maladies comme les lipoïdoses de Gaucher, le mal justifierait peut-être la méthode ; l'évolution spontanée laisse très souvent ce soin à la nature par le jeu de la « sélection naturelle » effaçant l'individu avant même qu'il ait reproduit.

CHAPITRE III

VUE D'ENSEMBLE SUR CES FAITS

Une notion est commune dans les observations citées de maladie familiale : c'est l'absence d'étiologie connue. Dans chaque cas, les auteurs se sont efforcés comme nous-même de rechercher une infection, une intoxication ou une parasitose. C'est surtout la syphilis, connue pour être capable de réaliser la plupart de ces maladies et pour être une des infections les plus facilement héréditaires, qui fut la plus recherchée, et toujours sans succès. Pourtant nous ne pourrions pas ne pas signaler cette discussion qui eut lieu récemment à la Société médicale des Hôpitaux. Marcel Pinard, à propos de l'observation d'une hépatosplénomégalie familiale qu'il rapporte à la syphilis, insista sur l'origine syphilitique des maladies héréditaires ; dans la discussion qui suivit, Apert, reprenant les arguments qu'il avait déjà opposés à Chauffard à la même société lors de la discussion d'une observation de Debré, Lamy et Mlle Baudry, rappela que la mutation, qui est à l'origine de la maladie familiale et héréditaire, peut être déclenchée par le tréponème, celui-ci pouvant atteindre les cellules du germe au

même titre que les cellules du soma, mais ensuite elle se transmet par elle-même et l'agent causal ne tient plus aucun rôle dans son hérédité. Et, citant l'exemple du lapin castorex, Apert montre que le traitement dirigé contre l'infection initiale n'a plus aucun effet sur la mutation, « l'altération héréditaire qu'elle comporte étant fixée dans la lignée et n'obéissant plus dans sa transmission qu'aux lois de Mendel ».

Dans la séméiologie, un point est commun. Parmi les observations d'affections différentes que nous apportons ici, une maladie de Werlhoff, une splénomégalie avec hémorragie digestive (syndrome de Banti), une anémie pseudo-leucémique, les frères et sœurs de nos malades présentent simplement, pour le plus grand nombre d'entre eux, une splénomégalie pure. Et si un symptôme clinique ou stigmate sanguin s'ajoute à cette splénomégalie, ce n'est en général qu'un signe léger, banal, insuffisant pour imposer un diagnostic. La splénomégalie est le signe majeur qui réunit les fratries considérées ; c'est, pourrait-on dire, *le signe héréditaire* et très souvent seul héréditaire.

C'est le point commun qui réunit nos divers malades par ailleurs assez différents par leur apparence : un purpura, une hémorragie digestive, une anémie. C'est pourtant le point capital dans chaque cas particulier, comme semble le prouver l'heureux effet habituel des splénectomies.

Parmi les autres maladies que nous avons ici passées en revue, ictère hémolytique et les formes voi-

sines, maladie de Gaucher, c'est encore le même élément du tableau clinique qui domine, le même qui relie le malade à ses collatéraux atteints. Et là encore ce n'est pas seulement un symptôme prévalent, c'est très souvent le seul symptôme.

Aussi n'est-ce pas une simple apparence qui groupe les splénomégalias familiales, mais réellement une expression clinique initiale commune et peut-être, c'est là où nous voulions en venir, la seule qui soit familiale, héréditaire. Sans reprendre encore les observations dans leurs détails, considérons cependant en effet que, pour les ictères hémolytiques, tous les symptômes peuvent s'effacer chez les collatéraux atteints, seule la splénomégalie reste, et on assiste même, dans cette remarquable observation de N. Fiesinger, Ollivier et Ramadier, à la dégradation progressive de la maladie dans la descendance des sujets, qui amène la maladie de Minkowski à n'être plus qu'une splénomégalie. Même constatation sur la constance de la grosse rate dans les observations familiales de maladie de Werlhoff splénomégalique que nous rapportons. Les mêmes faits encore dans la maladie de Gaucher, dans les syndromes plus ou moins caractérisés dont on retrouve quelques éléments ou seulement la splénomégalie parmi les collatéraux.

Ainsi dans ces maladies héréditaires, ce qui est transmis dans la descendance ce n'est pas la maladie elle-même, mais ce qu'on pourrait appeler le caractère « splénomégalie », sur lequel se développera ou non la maladie. Et d'ailleurs, ce caractère, nous ne

pensons pas du tout qu'il soit simple, il est vraisemblablement le résultat d'une combinaison de plusieurs caractères simples.

Nous pourrions dire que la transmission s'est faite du caractère splénomégalie et de l'aptitude à la maladie, ou peut-être même du caractère splénomégalie et d'une dysfonction susceptible soit de rester sans expression clinique, soit au contraire de réaliser un état morbide caractérisé. En définitive la « mutation » dont la transmission crée la maladie héréditaire pourrait être un trouble fonctionnel, qui restera latent ou sera destiné à se développer soit de façon caractérisée et selon un aspect pathologique connu, soit d'une façon incomplète et restant à l'état de syndrome, ce qui expliquerait sans doute l'allure familiale que nous avons signalée de certains syndromes d'anémie splénique, ou de splénomégalie avec hémorragie digestive, ou de splénomégalie avec hémogénie, ou d'anémie pseudo-leucémique que nous avons rapportés.

Dans l'ordre de la physiopathologie, rien apparemment ne réunit les faits groupés parmi les splénomégalies familiales. Des troubles physiologiques habituellement observés et des fonctions connues de la rate devait découler la notion de pathologie d'organe, si couramment admise en général autrefois ; c'était ici une pathologie splénique et les constatations anatomiques comme aussi des essais expérimentaux et les splénectomies thérapeutiques apportent à cette idée un précieux appoint. C'est ainsi que dans la pa-

thogénie de l'ictère hémolytique deux faits sont connus : l'hémolyse et la fragilité globulaire. Dans l'hémolyse plasmatique, la rate paraît bien jouer le premier rôle (Banti, Pugliese) ; le fait a été établi expérimentalement chez l'animal normal et splénectomisé, il l'est anatomiquement par les constatations microscopiques des images d'érythrolyse : macrophagie des globules rouges par les cellules réticulo-endothéliales, l'hémolyse extracellulaire des globules rouges et les amas d'hémosidérine dans le parenchyme splénique ; cliniquement aussi la disparition, après splénectomie, des signes témoins de l'hémolyse, tels que hyperbilirubinémie, anémie, réaction myéloïde légère avec réticulocytose, l'établit également. Le pouvoir hémolysant de l'extrait splénique découvert récemment ajoute un argument de plus. Quant à la fragilité globulaire dont Chauffard fait l'élément dominant et initial, Widal, Abrami et Brulé considèrent que la rate en est la cause pour préparer l'hémolyse à laquelle elle se livre ensuite ; cliniquement l'observation de l'élévation de la résistance globulaire après splénectomie rendrait vraisemblable cette hypothèse. Mais pour ces deux phénomènes qui caractérisent l'ictère hémolytique, la rate n'est pas le seul siège ni la seule cause ; l'érythrolyse s'observe également dans le foie où intervient le rôle érythrophagique de la cellule de Kupfer, et l'expérimentation par certains toxiques (venin de Cobra, toxines microbiennes, perfringens, hématozoaires) en montre la possibilité dans le sang circulant ; pour la fragilité

globulaire, il n'est pas rare de la voir se maintenir sans changement après une splénectomie qui, par ailleurs, se sera montrée parfaitement efficace sur les signes cliniques et l'anémie.

Dans la pathogénie du purpura chronique, on invoque à l'heure actuelle essentiellement deux faits : une perturbation du sang circulant dont le temps de coagulation est prolongé et qui présente une altération du nombre des plaquettes (thrombopénie) ou de leur qualité (thrombasthénie) et d'autre part une altération capillaire, l'endothélite dont témoigne le temps de saignement prolongé. Pour l'altération des plaquettes, le rôle de la thrombopénie, au delà toutefois d'un certain seuil, est vérifié expérimentalement dans la genèse du purpura au moyen des poisons chimiques des plaquettes ; de même le rôle de la thrombasthénie, quand le nombre des plaquettes reste normal, a été vérifié expérimentalement sur l'irrétectilité du caillot. La splénectomie apporte à ces faits une confirmation par son efficacité. Kaznelson a montré que la thrombopénie relevait de la thrombolyse splénique dont il a observé les images histologiques malgré la difficulté habituelle de coloration des plaquettes dans les coupes. Quant à l'endothélite, dont Roskam a conçu et vérifié le rôle dans la production des hémorragies, il l'a voulue d'abord prédominante, la thrombopénie seule ne suffisant pas à provoquer le purpura qui réclamait plutôt une « angéiose parcellaire » ; il la voit à présent associée à l'atteinte plaquettaire, angéiose parcellaire thrombopénique. La part de la rate

ici pouvait paraître moins concevable étant donné les notions présentement acquises sur sa physiologie, mais Fiessinger a pu montrer l'existence de cette endothélite lors de lésions traumatiques de la rate. Cependant, dans le purpura chronique, là encore la rate ne suffit pas seule à expliquer les troubles ; remarquons d'ailleurs qu'il est difficile d'interpréter les faits puisque la clinique comme l'expérimentation montrent que l'état des plaquettes et l'endothélite ne suffisent pas à réaliser les signes cutanés ou muqueux du purpura avec lesquels on n'observe aucun parallélisme : l'absence de thrombopénie n'empêche pas le purpura, la thrombopénie peut être notée sans hémorragie, le temps de saignement peut être très prolongé en dehors de toute période de purpura chez un hémogénique. Réciproquement la splénectomie chez un hémogénique donne fréquemment une sédation complète des symptômes cliniques, mais souvent elle n'apporte pas de modifications des stigmates sanguins qui persistent. Parfois même, ce n'est pourtant pas fréquent, les signes reparaissent après splénectomie qui n'amène alors qu'une sédation transitoire. C'est bien pour exprimer l'idée d'un trouble qui dépasse les attributions physiologiques de la rate que P.-E. Weil avait adopté le terme de dyscrasie endothélioplasmatique.

Pour l'ictère hémolytique comme pour le purpura de Werlhoff les faits débordent le cadre d'une spléno-pathie. On en vient tout naturellement à concevoir une atteinte pathologique retentissant sur une fonc-

tion, dont la rate ne serait pas seule responsable. Cette façon de voir apparaît légitime encore à une première analyse pour les syndromes splénomégaliqes que nous avons envisagés plus haut ; une dysfonction héréditaire qui les crée est le point de départ d'une forme morbide qui s'extériorisera et se développera sous telle ou telle forme selon les aptitudes du malade, ses possibilités de défense, individuelles ou héréditairement transmises et selon les influences diverses de la vie courante. Trois notions surtout nous incitent à cette hypothèse : d'une part, la thèse de l'origine splénique de certaines cirrhoses, thèse déjà largement envisagée par Chauffard, remise à l'actualité par les observations d'Abrami et ses élèves récemment ; d'autre part la notion de cirrhoses intermédiaires aux types classiques de Banti et de Hanot et signalées par les observations de Carnot, Harvier, Caroli, et de Fiessinger, Merklen, Brouet. En troisième lieu la connaissance acquise de cirrhoses familiales : les cirrhoses de Hanot, les cirrhoses splénomégaliqes de Lhermitte, forme hépatique de la dégénération hépatolenticulaire de Wilson. C'est là purement une hypothèse d'ailleurs.

La maladie de Gaucher, et la maladie de Niemann-Pick, considérées comme représentant un trouble constitutionnel du métabolisme des lipoides, ne peuvent répondre, elles non plus, à l'idée de splénopathies; la splénectomie d'ailleurs ne suffit pas à arrêter ces maladies. Dans l'hypothèse qui fait de ces troubles métaboliques le premier facteur pathogénique,

il résulterait une lipoïdémie contre laquelle l'organisme se défendrait par les éléments du tissu réticulo-endothélial, fixateurs et macrophages. Cette thèse trouve des arguments dans l'existence d'infiltrations cellulaires analogues au cours de certains diabètes avec lipémie et dans la réalisation expérimentale chez l'animal de splénomégalie par cholestérinémie provoquée (Anitchkow) et de figures histologiques comparables par excès alimentaire de protéiques (Kuckzinski). Cependant Oberling fait remarquer que les faits observés chez l'homme ne sauraient être assimilés aux résultats des expériences chez l'herbivore. Eppinger oppose à cette théorie une conception qui donne aux cellules réticulaires un rôle actif. Il suppose leur lésion primitive entraînant une perturbation secondaire dans le métabolisme des corps gras dans lequel elles jouent un rôle. Le résultat serait encore l'encombrement de ces cellules par macrophagie. Donc atteinte réticulo-endothéliale primitive ou trouble métabolique initial, c'est en tous cas celui-ci qui prévaut dans la symptomatologie. Et elle est une forme particulière dans le vaste groupe des troubles du métabolisme des corps lipidiques, qui réunit les xanthomatoses de Schuller Christian, l'idiotie amaurotique familiale de Tay-Sachs, la lipo-lipoïdémie de Niemann-Pick souvent associée à la précédente, la maladie de Gaucher. Ce qui, dans ce groupe, particularise cette dernière, nous l'avons vu, c'est la nature même du corps lipidique, sa localisation viscérale, sa systématisation histologique aux éléments réticulaires. Ce sont là des caractères qui, selon

certain auteurs, ne permettraient pas toujours une opposition très nette entre ces types morbides. Et Dienst signale une observation pour laquelle la systématisation réticulaire des cellules et leur contenu, la cérasine, appelaient le diagnostic de maladie de Gaucher, alors que la dissémination des lésions et l'hypercholestérolémie appelaient celui de maladie de Niemann-Pick. Nous ignorons les influences qui président à la composition chimique du contenu cellulaire, comme celles qui déterminent la localisation viscérale et histologique. Sans doute pour ces dernières y a-t-il à envisager l'âge et la race. De cette dernière on connaît le rôle indéniable pour les maladies de Niemann-Pick et de Tay-Sachs qui affectent des sujets israélites polonais. Pour l'âge, on sait que c'est à lui qu'on attribue le retentissement considérable de la maladie de Gaucher sur l'encéphale chez le nourrisson, alors que les formes nerveuses ne s'observent pas à un âge plus avancé. Seules les cellules pyramidales sont affectées de transformation gauchérienne ; or c'est au cours de la première année que se termine leur développement.

Dans le domaine anatomo-pathologique, rien non plus ne paraît réunir les maladies splénomégaliqes familiales. Cependant nous trouvons toujours la localisation prédominante ou exclusive des lésions sur le tissu réticulo-endothélial. Celui-ci est atteint dans un de ses éléments exclusivement (réticulose de Gaucher) ou dans tous (histiocytose de Niemann-Pick). C'est en

raison de l'électivité de nos affections pour ce système qu'elles donnent lieu à des « splénomégalias ». Et l'on retrouve la notion de cette atteinte systématique dans les perturbations fonctionnelles que réalisent ces maladies, avec les troubles physio-pathologiques que peut comporter cette localisation. Nous avons à propos de chacune en particulier envisagé les caractéristiques anatomiques, nous n'y reviendrons pas ici.

CHAPITRE IV

DU DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT

Diagnostic

Nous avons dit les difficultés de divers ordres qui semblent devoir réduire le nombre des observations de maladies familiales, il faut aussi dans le cas particulier des splénomégalias faire ressortir une difficulté certaine du diagnostic.

Et d'abord, c'est la constatation même de cette grosse rate qui, surtout parce qu'il s'agit généralement d'enfants jeunes, peut être malaisée. La percussion dans les premières années de la vie peut en être difficile, et la palpation n'est pas à l'abri d'une cause d'erreur assez fréquente, la ptose. Il reste, certes, la phonendoscopie et la radioscopie qui sont pourtant d'un usage moins courant.

Mais lorsque le volume anormal de la rate aura été constaté, encore faudra-t-il le rattacher au syndrome clinique présenté par le malade et en reconnaître l'allure chronique. Ceci peut n'être pas tellement évident si l'on considère d'une part l'aspect banal de la plupart des manifestations initiales des affections que

nous avons ici envisagées, et d'autre part la relative fréquence chez l'enfant d'une splénomégalie au cours des processus aigus et qui disparaît avec eux. Nous avons le souvenir d'un enfant d'une dizaine d'années entré dans le service du Docteur Grenet à l'Hôpital Bretonneau pour une infection pharyngée d'apparence banale avec bronchite et qui retint longuement l'attention par la constatation chez lui d'une splénomégalie importante avec hépatomégalie pour lesquelles on se mit en demeure d'effectuer toutes les recherches utiles au diagnostic. Or, en quelques jours, l'enfant étant guéri on assista à la régression progressive et définitive de cette grosse rate.

Lorsque la splénomégalie chronique est affirmée, la recherche de sa cause peut rendre nécessaires des investigations multiples. Par l'interrogatoire d'abord, l'enquête portera sur les antécédents qui peuvent comporter des accidents aigus dont la répétition devient éloquente : ictère, anémie, hémorragie, ou des manifestations d'infection telles que syphilis, paludisme, tuberculose, ou des contacts infectants, ou des séjours en régions infestées (kala-azar). L'interrogatoire des parents sur les antécédents collatéraux et héréditaires du malade n'aura pas un moindre intérêt.

L'examen complet du sujet s'assurera entre autres de l'état normal du foie, au moins le plus souvent, éliminant ainsi les syndromes spléno-hépatiques qui, chez l'enfant d'ailleurs, relèvent surtout de la tuberculose, cirrhose cardio-tuberculeuse, plus rarement de

la syphilis, syphilis sclérogommeuse hépatosplénique, du paludisme, qui réalise peu ce syndrome avant l'âge adulte. L'ictère hémolytique prend rarement cette importance chez l'enfant ou en tous cas alors est d'un diagnostic aisé.

L'ictère chronique simple acholurique de Gilbert et Lereboullet est à envisager si existe la cholémie sans cholurie, mais sera surtout un diagnostic posé par exclusion et par le contexte familial.

L'absence d'adénopathies importantes chez le malade permettra d'éliminer certaines lymphomatoses, qui peuvent parfois ne pas s'accompagner de modifications notables du sang, formes aleucémiques, et également la maladie de Hodgkin, peu observée dans l'enfance.

Il est évident que l'examen somatique devra être complet ; rien n'est indifférent, quelques taches de pigmentation d'origine purpurique, des troubles neurologiques légers, parfois difficiles à déceler, peuvent prendre une grande signification.

Toutes les épreuves biologiques seront exécutées. Les tests sanguins seront recherchés, les signes d'hémogénie : temps de saignement, signe du lacet, mode de coagulation et de rétraction du caillot ; le signe d'hémophilie : temps de coagulation. Les numérations globulaires pourront déceler l'érythrémie de Vaquez chez des sujets cyaniques, mais plus souvent une anémie. La numération des globules blancs reconnaîtra une leucocytose banale, souvent observée dans des infections chroniques (syphilis, tuberculose) ou une

leucopénie assez fréquente dans le kala-azar, le paludisme, les scléroses spléniques. Une formule leucocytaire sera de la plus grande importance, indépendamment d'une éosinophilie par exemple qui pourrait orienter parfois le diagnostic vers une parasitose ou vers une maladie de Hodgkin où elle est d'apparition souvent plus tardive ; elle pourrait encore montrer une réaction myéloïde telle qu'on l'observe dans la leucémie myéloïde, rare chez l'enfant, l'anémie pseudoleucémique, certaines anémies. Enfin par les colorations spéciales on recherchera les réticulocytes, surtout si l'on soupçonne l'ictère hémolytique, les hématies nucléées, surtout lorsqu'il y a anémie avec réaction myéloïde, les plaquettes également, surtout s'il y a hémogénie.

L'étude de la fragilité globulaire s'imposera chaque fois qu'on sera amené à suspecter un processus hémolytique, et sera effectuée sur le plasma total comme sur les globules déplasmatisés.

Enfin on pratiquera les épreuves biologiques de recherche de la syphilis chez l'enfant et chez les parents ; mais on ne leur accordera que la valeur qu'elles comportent, et l'on sait en particulier la fréquence avec laquelle le Bordet-Wassermann reste négatif dans l'hérédosyphilis et que « le B. W. négatif ne permet jamais d'éliminer la syphilis et moins encore la syphilis congénitale que l'acquise » (1). Aussi sera-t-il souvent indiqué de tenter un traitement d'épreuve. Une

(1) Grenet. Cliniques, t. III, p. 198.

suspicion de kala-azar amènera à pratiquer une formol-gélification, la plus simple des réactions, avant de procéder à celle de Chopra et Gupta ou à l'examen d'un frottis, ou à un ensemencement sur milieu N. N. N., après ponction de rate. Enfin une cuti-réaction sera pratiquée au même titre qu'une radiographie pulmonaire qui, d'ailleurs, renseignera sur les organes lymphoïdes du médiastin (Hodgkin) ainsi que sur les poumons. Une radiographie des os longs pourra être utile pour une maladie de Gaucher ou même pour s'assurer de l'absence d'ostéo-périostite syphilitique.

La ponction de la rate restera très souvent le seul élément capable d'orienter positivement ce diagnostic et pourra parfois permettre de reconnaître une formule de leucémie lors d'une leucémie aleucémique, ou des cellules de Gaucher ou de Niemann-Pick par exemple.

L'exploration fonctionnelle de la rate donnera également des renseignements dont la valeur cependant est actuellement moins bien connue. L'adrénoccontraction, sur laquelle a insisté Benhamou, permettrait surtout, d'après cet auteur, de distinguer les scléroses spléniques où elle est négative, des autres splénopathies ; cependant il remarque qu'elle peut caractériser par sa négativité certains processus, comme aussi s'y associer de façon accessoire. Après injection sous-cutanée d'un demi-milligramme d'adrénaline, on assiste dans les vingt minutes qui suivent, à une hyperglobulie et une hyperplaquettose, toutes deux très brèves, et celle-ci très précoce, de sorte que pour les saisir il faut pratiquer des exa-

mens répétés toutes les cinq minutes pendant une demi-heure avant de pouvoir affirmer la négativité. La leucocytose offre moins d'intérêt car elle varie avec trop de facteurs.

La recherche de la cholestérolémie, de la bilirubinémie, de l'urobilinurie aura son intérêt.

Il est certain que pour la mise en œuvre de ces diverses investigations aussi bien que pour l'interprétation des résultats, c'est sur l'examen clinique et l'interrogatoire qu'on se basera. C'est seulement en coordonnant tous les résultats positifs et négatifs acquis que l'on arrivera à un diagnostic pour l'élaboration duquel ces deux éléments, examen clinique et interrogatoire, primeront.

Nous avons pour chacune des **splénomégalies** familiales, exposé au chapitre correspondant les diagnostics essentiels qu'il y avait lieu d'envisager. Selon les formes cliniques de ces maladies il est certain que ceux-ci peuvent être fort différents. Dans l'ensemble et de façon assez schématique nous pouvons dire que c'est surtout entre les diverses variétés de splénopathies infectieuses chroniques et d'anémies spléniques que se localise au moins tout d'abord le débat. Parmi les premières, l'hérédosyphilis sera en premier lieu discutée et d'autant plus que l'enfant sera plus jeune, c'est ainsi qu' « une grosse rate chez un nourrisson de moins de quatre mois doit être considérée, sauf quelques exceptions, comme une rate syphilitique » (1) ; la tuberculose également, mais avec une

(1) Grenet, *loco citato*.

bien moindre fréquence, puis enfin le paludisme, le kala-azar devront n'être pas négligés. Les anémies spléniques relèvent très souvent de ces mêmes causes infectieuses qui, là aussi, seront à dépister ; elles réalisent volontiers une anémie avec leucopénie prenant les caractères d'un syndrome de Banti. Et, en présence de ce dernier, il faut, comme nous l'avons dit, envisager les diverses étiologies infectieuses, la pyléphlébite avec hyperplaquettose et splénocontraction positive, l'anémie splénique hémolytique souvent impossible à démasquer en dehors d'une poussée d'hémolyse, et éliminer tous ces diagnostics ainsi que la splénogranulomatose mycosique de Gamma par ponction, avant d'admettre le diagnostic de maladie de Banti. Celle-ci, chez l'enfant en reste au stade splénomégalique avec hémorragies digestives, sans hépatomégalie, sans troubles digestifs, et sans aucun des signes de la cirrhose hémorragique ascitique et urobilinurique observée chez l'adulte à la période terminale de l'affection. La splénectomie d'ailleurs met obstacle à l'évolution de la maladie et l'examen histologique de la rate révélera la fibro-adénie : sclérose périartérielle progressive des follicules de Malpighi, à tendance excentrique envahissant les trabécules et la trame réticulaire, sans réaction macrophagique ni dépôt de pigment à l'inverse de ce qu'on observe dans la rate thrombophlébitique.

A côté de ces anémies avec leucopénie et habituellement mononucléose, il existe des anémies avec leucocytose et polynucléose, on y peut retrouver les mê-

mes étiologies, syphilis, mycoses, qu'accompagne l'éosinophilie, mais surtout des anémies avec leucocytose et myélémie ; l'anémie pseudoleucémique de von Jacksch-Luzet en est un exemple, qui peut encore relever de cause infectieuse, l'anémie de l'ictère hémolytique qui entraîne également leucocytose et réaction myéloïde.

Quant aux maladies avec troubles métaboliques, elles réalisent plus souvent une splénomégalie pure et volumineuse, qu'une anémie splénique avec leucopénie. La maladie de Gaucher devra surtout être distinguée de la lipo-lipoïdose de Niemann-Pick.

Les analogies avec la maladie de Gaucher sont nombreuses. Cependant jusqu'à présent les deux maladies sont considérées comme foncièrement distinctes par les caractères différents chimiquement du contenu cellulaire, la localisation histologique strictement réticulaire dans un cas, réticulo-endothélial et parenchymateuse dans l'autre, la localisation viscérale enfin. Pourtant les observations sont encore trop peu nombreuses pour que l'on puisse connaître nettement la parenté des deux affections. C'est d'ailleurs là un problème purement histo-chimique et histologique. Sur le terrain clinique Apert, s'autorisant de sa très haute compétence en matière de maladies familiales a montré à ce propos combien ces maladies ont donné lieu de façon habituelle à l'occasion de leurs premières observations à une véritable « pulvérisation nosologique » tendant à individualiser autant de cadres que de cas observés, et dont on a dû revenir ultérieure-

ment à une conception plus simple, d'une seule affection, avec ses variétés cliniques. Quant aux caractères chimiques, on doit remarquer une certaine variabilité entre les divers observateurs qui ont rapporté des faits de lipoïdose de Gaucher ; et enfin Dienst a publié en 1929 un cas paraissant intermédiaire, réunissant les éléments chimiques et histologiques de Gaucher aux caractères de dissémination anatomique et d'hypercholestérolémie de la maladie de Niemann-Pick.

Lorsque les signes nerveux prennent une particulière importance, la maladie de Gaucher chez un nourrisson peut poser une difficulté diagnostic avec l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs, dont l'identité avec la maladie de Niemann-Pick apparaît certaine.

Le diagnostic nous l'avons vu, ne devra pas se baser sur le seul examen du malade, mais aussi sur celui de ses ascendants et collatéraux. Ceux-ci seront importants à considérer surtout dans l'ordre des ictères hémolytiques et de ses formes dégradées. Ils le seront encore en présence d'un syndrome d'anémie splénique de Banti pour retrouver chez l'un d'eux une forme plus typique, mieux caractérisée et dont l'étiologie sera plus nette. Mais souvent aussi cette consultation n'apportera aucun éclaircissement, et révélera seulement, comme dans deux de nos observations, la splénopathie familiale dont le caractère ni l'étiologie ne se dévoileront chez aucun des collatéraux.

Traitement

Il n'y a rien de nouveau à ajouter aux notions classiques du traitement des splénomégalias. L'ictère hémolytique, souvent bien toléré, se suffit parfois parfaitement du traitement médical ; dans la mesure où il entraînera un grand retentissement sur l'état général, une forte anémie, des douleurs fréquentes vésiculaires ou spléniques, la splénectomie pourra être envisagée, disons que nous ne parlons ici que des formes avec splénomégalie. Cependant il faudra le plus souvent savoir attendre avant de prendre cette décision et se laisser guider par la tendance évolutive propre du cas particulier en s'aidant au besoin pour temporer des traitements symptomatiques : cure de Whipple, fer, arsénic, chlorure de calcium, sérum hémato-poïétique. Le traitement chirurgical produira une diminution de l'ictère et de l'urobilinurie, une diminution de l'anémie, une consolidation de la résistance globulaire, souvent pas d'emblée mais progressive et sans retour nécessairement jusqu'à la normale.

Le purpura chronique splénomégalique impose la même prudence avant la détermination à la splénectomie. L'indication de celle-ci dépendra surtout de l'évolution avec tendance hémorragique. La tolérance peut être parfaite fort longtemps, même dans l'intervalle des épisodes hémorragiques, mais la brutalité et la gravité de ceux-ci dont la survenue est toujours imprévisible doit inciter à ne pas trop attendre et à imposer la décision de la splénectomie alors qu'elle

est susceptible d'entraîner la guérison, ce qui se réalise dans la grande majorité des cas et alors qu'à la dernière extrémité elle peut n'être plus opérante.

La splénectomie reste encore le seul traitement de la maladie de Gaucher, c'est d'ailleurs un palliatif qui peut donner des résultats fort appréciables de survie de plusieurs années, plutôt qu'un curatif, car la maladie continue son évolution au ralenti après l'ablation de la rate.

Dans la maladie de Niemann-Pick elle n'a donné que des déboires.

Dans les syndromes splénomégamiques une grande circonspection est de mise. Ici il n'y a pas de règles. Et d'abord la grande difficulté d'un diagnostic clinique et étiologique impose une certaine réserve et des essais thérapeutiques non mutilants qui peuvent même parfois par leur résultat révéler une cause de la maladie qui restait jusqu'alors hypothétique. Il nous faudrait dans cet ordre d'idée reprendre ici les nombreux traitements qui ont été préconisés et qui peuvent être à tenter dans les splénomégalies sans cause connue avec ou sans anémie : traitements par la quinine, par les sels d'antimoine par l'iode et les iodures (mycoses), par le thymol et les anthelminthiques (parasitoses), par les composés arsénicaux (syphilis), par la radiothérapie (leucémies aleucémiques), et les traitements symptomatiques, déjà cités. Mais dans les splénomégalies familiales, que nous avons envisagées, toutes ces thérapeutiques resteront inefficaces. En présence d'un syndrome de Banti il sera

impossible de dire avec certitude si l'on a affaire à une maladie de Banti ou non, et c'est pourtant à cette phase initiale de la maladie que la splénectomie a les plus grandes chances d'efficacité complète. En sorte qu'il faudra se montrer très éclectique dans le jugement de l'opportunité de l'opération. Pour le moins il faudra s'assurer dans la mesure du possible de l'absence des contre-indications. Ce sont la splénomégalie thrombophlébitique et la leucémie, encore que celle-ci dans sa variété aleucémique ou lorsqu'elle a été traitée préalablement par radiothérapie puisse peut-être tirer bénéfice de l'intervention chirurgicale. C'est dire en tous cas que l'on se défiera d'une hyperplaquetose considérable car elle fera craindre une thrombose splénoportale post-opératoire, et aussi d'une hyperleucocytose avec forte polynucléose, parce qu'elle peut être le seul signe décelable d'une leucémie, au moins dans le sang circulant.

Dans l'anémie pseudo-leucémique, plus qu'ailleurs, les traitements médicaux devront être tentés, ils fournissent d'ailleurs des résultats très satisfaisants dans de nombreux cas : traitement étiologique, régime convenable, médication martiale, arsenicale, opothérapie médullaire, hépatique, rayons ultra-violets, hémothérapie. La splénectomie semble moins indiquée ici. Elle a surtout été pratiquée dans des cas rebelles au traitement médical mais, quoi qu'il en soit, s'est montrée peu efficace. Elle compte des améliorations à son actif mais presque toujours la formule sanguine reste anormale et l'évolution lointaine est le plus souvent

peu favorable. L'ablation de la rate semble apporter une amélioration qui se maintient plus ou moins, mais non une guérison. Dans notre observation de l'enfant Co... Jacques, l'opération paraît bien s'être comportée ainsi à l'égard de la maladie, et les examens du sang montrent que la leucocytose s'accroît tandis que la réaction myéloïde se poursuit. Malheureusement depuis juin 1934 l'enfant a été perdu de vue et nous ignorons actuellement ce qu'il est devenu.

CONCLUSIONS

— Les splénomégalias familiales comprennent des maladies caractérisées, connues comme entités nosologiques, mais aussi beaucoup de syndromes imprécis, et dont les caractères ne sont pas immuables au cours de l'évolution du malade. Parmi les premières, l'ictère hémolytique et ses nombreuses variantes, le purpura chronique splénomégalique, la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick, sont les plus fréquentes.

Parmi les syndromes, on observe : anémie splénique, splénomégalie avec hémorragies digestives, anémie pseudo-leucémique, dont nous apportons des observations. Ils sont les stades initiaux de maladies plus caractérisées et peuvent ou non se développer davantage. Mais lorsqu'ils évoluent vers la réalisation d'un tableau morbide, il semble que celui-ci puisse indifféremment être tel ou tel, selon des conditions qui nous échappent : peut-être influence pathogénique d'une infection, une intoxication ou une parasitose, ou influences minimes mais répétées ou entretenues quotidiennement de la vie courante, ou encore aptitude individuelle.

— Ce qui est héréditaire, ce n'est pas, semble-t-il, la maladie mais la splénomégalie avec une perturbation fonctionnelle qui restera latente ou au contraire évoluera jusqu'à réaliser partiellement ou complètement un tableau morbide caractérisé.

— L'étude des maladies familiales nous fait connaître les variétés et les formes dégradées d'une même maladie que l'on est tenté tout d'abord de considérer comme autant d'affections différentes. Cette notion doit inciter à une grande prudence dans l'interprétation des faits, surtout lorsqu'il s'agit des premières observations d'un aspect pathologique nouveau.

Vu :
LE DOYEN,
G. ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
N. FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, DARRÉ, BERTRAND-FONTAINE (Mme), LICHTWITZ et FOUQUET. — Quand pratiquer la splénectomie dans le purpura hémorragique récidivant. (*Bull. S. M. H.*, 28-juin 1931, p. 1164).
- ACHARD. — Leçons cliniques sur les maladies du sang et les organes hématopoïétiques. (Masson, 1931).
- ACUNA. — Evolution de deux cas de maladie de Jaksch-Luzet traitées par splénectomie. (*Bul. Soc. Péd.*, 21 octobre 1930).
- AGHION (Henriette). — La maladie de Gaucher dans l'enfance. (*Thèse Paris*, 1934).
- ANDERSON. — « Herediting's disease ». (*J. of A. M. Association*, 23 novembre 1933).
- APERT. — Traité des maladies familiales, 1907.
- Héritéité. (in *Traité de Pathologie de Babonneix*).
 - Syphilis et maladies familiales. (*Bull. S. M. H.*, 26 octobre 1931, p. 1645 et *Bul. S. M. H.*, 13 novembre 1931, p. 1765).
 - Maladie de Gaucher. (*Bull. Méd.*, n° 1, janvier 1927).
 - In discussion Observ. Debré, Lamy, Mlle Baudry. (*S. M. H.*, 18 juin 1926).
- AUBERTIN. — Diagnostic des anémies spléniques. (*Presse Méd.*, 1925, p. 826, 20 juin).
- Conséquences physiologiques de la splénectomie. (*Journal Méd. Franç.*, 1926).
- BABONNEIX et TIXIER. — La leucémie chez les nourrissons. (*Arch. Méd. des enfants*, 1909, p. 662).
- BANTI. — Les splénomégalias hémolytiques. Rôle de la rate dans l'hémolyse. (*Sem. Méd.*, n° 27, 2 juillet 1913).

- BENHAMOU (Ed.). — Exploration fonctionnelle de la rate. (Masson, 1933).
- Les anémies spléniques cryptogénétiques. (*Bull. Méd.*, 26 septembre 1931).
- BENSAUDE et RIVET. — Les formes chroniques du purpura hémorragique. (*Arch. Gén. de Méd.*, 24 janvier 1905).
- BINET (L.). — Leçons du dimanche. 2^e série. La physiologie de la rate. (Baillière, 1930).
- La rate, organe réservoir. (Masson, 1931).
- BYCHOWSKI. — Wien. Klin. Woch., n° 44, 2 novembre 1911.
- CAMPBELL (J. M. H.) et WARNER (E. C.). — Heredity in acholuric jaundice. (*Great journal of Méd.*, avril 1926, p. 333).
- CARNOT (P.), HARVIER (P.), CAROLI (J.). — Contribution à l'étude de la splénectomie au cours des cirrhoses du foie. (*Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie*, novembre-décembre 1933).
- CATHALA et BOEGNER (Mlle). — Anémie splénique myéloïde et anémie familiale. Efficacité de médic. mart. (*Bull. Soc. Péd.*, 18 décembre 1928).
- CHABROL, MAXIMIN et BUSSON. — *Bull. S. M. H.*, 3 juillet 1931.
- Les ictères. (Masson).
- CHAUFFARD. — Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. (*Sem. Méd.*, 16 janvier 1907).
- In discussion Debré, Lamy, Baudry. (*S. M. H.*, 18 juin 1926).
- Rapport de certaines anémies spléniques avec ictère hém. congénitale. (*S. M. H.*, 19 février 1902).
- Des hépatites d'origine splénique. (*Sem. Méd.*, 1899, p. 177).
- CHAUFFARD et FIESSINGER (N.). — Ictère congénital par hémolyse et lésions globulaires. (*S. M. H.*, 8 novembre 1907 et *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1907).
- CHAUFFARD et TROISIER (J.). — Le sang dans les ictères hémolytiques (Données nouvelles sur). (*Traité Gilbert*, Baillière, 1932).

- Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. (*Bull. S. M. H.*, 10 juillet 1908).
- CHEVALLIER (P.). — Concours Médical, 2 décembre 1928.
- CHEVALLIER (P.) et FIEHRER. — Splénomégalie thrombophlébitique. (*Soc. Fr. Hématologie*, 4 avril 1933 et 6 novembre 1933).
- CHEVALLIER (P.) et GOLBERG (R.). — La grande hémogénie idiopathique. (*Rev. de Méd.*, novembre 1934 et janvier 1935).
- CHOUMAN. — Anémie de Von Jacksh Luzet. (*Thèse Paris*, 1931).
- COKE (C. E.). — Familial hemolytic jaundice or Banti's disease (probably of the third génération a case report). (Anal. in *Arch. de Méd. des enf.*, 1930, p. 439).
- COOLEY et LEE. — Anémie à cellules falsiformes dans une famille grecque. *Am. journ. of diseases of Children*, juillet 1929).
- CORCAN, OBERLING (Ch.), DIENST (G.). — La maladie de Niemann-Pick. (*Rev. franç. Pédiatrie*, 1927).
- COWEN (S. O.). — Familial haemolytic splenomegaly. (*Med. J. Australia Sydney*, 1922, 545-561).
- DAYNIE (A.). — Contribution à l'étude de l'An. pseudo-leucém. inf. (*Thèse Toulouse*, 1930).
- DEBRÉ (R.), LAMY, BAUDRY (Mlle). — Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital. (*S. M. H.*, 18 juin 1926, p. 1023).
- DEBRÉ (R.), SEMELAIGNE (G.), LAMY (M.) et GOIFFON. — Hépatosplénomégalie familiale avec rétention de sels biliaires. (*Bull. Soc. Péd. Paris*, 1930, p. 222).
- DIENST (G.). — Les splénomégalias à cellules lipoidiques du nourrisson. (*Le Scalpel*, t. LXXXII, 1929, p. 225; Anal. dans *Le Sang*, 1931, p. 443).
- FAVRE, CROIZAT, GUICHARD. — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. (Syndr. hépatospléno-mégalique). (*Ann. Méd.*, janvier 1934).

- FIESSINGER (N.), ABRAMI. — Hématies à granulations. (*Rev. de Méd.*, 10 janvier 1909).
- FIESSINGER (N.), MERKLEN (F. P.), BROUET (G.). — Splénomégalie hémolytique et ictérigène. (*S. M. H.*, 5 février 1934, p. 91).
- FIESSINGER (N.), OLLIVIER (H. R.), RAMADIER (F.). — La splénomégalie hémolytique familiale. (*Bull. S. M. H.*, 27 octobre 1933, p. 1189).
- A propos d'un cas d'anémie splénique. Les hémocytoblastoses. (*Bull. S. M. H.*, 2 juillet 1925, p. 193).
- FIESSINGER (N.), BRODIN. — Splénectomie dans le purpura chronique. (*Rapport au XIX^e Congrès de Méd., Paris*, 1927).
- FRANCK. — *Berlin. Klin. Wochen.*, 3 et 10 mai 1905.
- GAUTIER et THÉVENOT. — Leucémie aiguë lymphatique chez le nourrisson, 1924, p. 1.
- GILBERT. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu.
- GILBERT, BÉNARD (M.), CHABROL. — La splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique. (*Presse Méd.*, 10 janvier 1914).
- GILBERT, CASTAIGNE, LEREBoullet. — L'Ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. (*Bull. S. M. H.*, 2 juillet 1900).
- GILBERT, WEINBERG. — *Traité du sang*, 1913-1922.
- GLANZMANN. — Héréditaire hämorrhagische thrombasthénie. (*Jahrbuch f. Kinderheilk.*, 1916, t. LXXXIII, 1918 ; t. 88, 1920, t. 91).
- HALENBERG. — Leuc. myéloïde du nourrisson. (*Acta Paediatrica*, 1^{er} juillet 1925).
- HAMBURGER (R.). — Spléno-hépatomégalie à cellules lipoïdes (type Niemann Pick) associée à l'idiotie amaurotique chez une fille de 14 mois. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, mai 1927, Bd. LXVI, p. 41).
- HAYEM. — Sur un cas de diathèse hémorragique. (*S. M. H.*, 17 juillet 1891).
- Leçons sur les maladies du sang (Masson, 1900).
- HUTINEL et BIGART. — Mal. du sang. (in *Traité Méd. infantile* de Hutinel).

- ISCH-WALL (P.). — L'Hémogénie. (Thèse Paris, 1926).
- JEANNENEY. — Indications de la splénectomie. (*Gaz. Hôp.*, 9 février 1929).
- JAKSCH (VON). — Ueber leukämie an leucocyt. im Kinderalter. (*Wien. Klin. Wochen*, 1889).
- KATO. — Ir. of the An. Pediatric Society, avril 1931.
- KAZNELSON. — *Wien. Klin. Wochen.*, 16 novembre 1916.
- *Zeit. f. Kin. Med.*, 1919, p. 133.
- KENNEDY. — *Journ. of A. M. A.*, t. XCI, n° 12.
- KINDBERG (M. L.). — Maladie de Banti et anémie splénique. *Ann. Méd.*, février 1914, et *Nouveau Traité de Médecine*, Vidal et Roger).
- LEMAIRE (Ch.). — Indications et résultats des splénectomies chez des enfants atteints d'ictère hémolytique congénital. (Thèse Paris, 1925).
- LHERMITTE (J.). — La cirrhose familiale splénomégaly ; forme hépatique de dégénération hépato-lenticulaire. (*Rev. Méd. chir. d. Mal. du Foie*, mars-avril 1930).
- LHERMITTE (J.) et MUNCIE (W. S.). — La cirrhose familiale splénomégaly ; forme hépatique de dégénération hépato-lenticulaire. (*Presse Méd.*, 16 novembre 1929, p. 1495).
- LUZET. — Thèse Paris, 1890.
- MARFAN. — Cliniques des Maladies de la première enfance, 1928, p. 99.
- MARINESCO (G.). — Sur un cas d'idiotie amaurotique du type Vogt-Spielmeyer et ses relations avec la maladie de Niemann-Pick.
- MENETRIER, AUBERTIN. — Leucémie myéloïde. (Masson, 1906).
- MERKLEN et LERICHE. — Un cas d'hémogénie guéri par la splénectomie. (*Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 30 novembre 1928).
- MEYER (R.). — Syndrome neurol. et diagnostic de la mal. de Gaucher du nourrisson. (Thèse Strasbourg, 1933).
- NIEMANN (A.). — Ein unbekanntes Krankheitsbild (*Jarbuch f. Kinderheilk.*, vol. 79, fasc. 1, 1914).
- NOBÉCOURT (Professeur). — Affections des organes hématopoïétiques et du sang. (*Clinique médicale des enfants*, Masson, 1931).

- OBERLING (Ch.). — Maladie de Gaucher (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. III, n° 4, avril 1925, p. 355, Bibliogr. complète).
- OBERLING (Ch.), WORINGER (P.). — La mal. de Gaucher chez le nourrisson. (*Rev. Fr. Pédiatr.*, t. III, 1927, p. 477).
- La mal. de Gaucher chez le nourrisson. (*Bull. Sté Pédiatr.*, 20 mars 1934).
- PÉHU, NOVÉ-JOSSERAND (L.), NOËL (R.). — Erythroblastose type Cooley chez deux sœurs nées de parents sardes. (*Acad. de Méd.*, 9 avril 1935).
- PÉTRONE. — Les anémies dans l'enfance. (*La Pediatria*, 1905, et *Arch. Gén. Méd.*, 1907, p. 417).
- PHÉLIZOT, ROSENKRANTZ. — Diagnostic des maladies de Gaucher, N. Pick, Schuller-Christian. (*Réunion pédiatrie Strasbourg*, 1932).
- PICK (L.) et BIELSCHOWSKY (M.). — Über lipoïdzellige Splenomégalie (typus Niemann-Pick) mit amaurotischer Idiotie (*Berliner Gesellsch. f. pathol. Anat. u. vergl. Path.*, 23 juillet 1927. Analyse in *Klinische Wochenschrift*, n° 34, p. 1631, 1927).
- PINARD. — Hépatosplénomégalie familiale hérédo-syphilitique. Importance de l'enquête familiale et du traitement d'épreuve. (*S. M. H.*, 26 octobre 1931).
- POLICARD (A.). — Histologie physiologique. (G. Doin, éditeur, 1934).
- PORTA (V.). — Contributo clinico alla conescence dell'ittero splenomégallico familiare. (*Clin. Med. Ital.*, 64 : 107 à 130, février 1933).
- RAMADIER. — Splénomégalie hémolytique familiale (*Thèse Paris*, 1933).
- ROSKAM. — Nouv. démonst. d'origine mixte du purp. hémorrag. (*C. R. Soc. Biol.*, 25 juin 1932).
- SCHIFF (E.). — Im Leben diagnostizierte Lipoïdzellige splenohepatomegalie (Typus Niemann-Pick) bei einem 17 Monate alten Knaben (*Jahrbuch f. Kinderheilk.*, 112, p. 1, 1926).
- STAFLEK. — Anémie splénomégalyque du nourrisson. (*Thèse Paris*, 1925).
- TIXIER (L.). — Relations entre l'anémie pseudo-leucémique et les leucémies. (*Arch. Mal. Cœur, Vaisseaux, Sang*, mars 1911, p. 171).
- Forme grave de rachitisme et syndrome transitoire

- d'anémie pseudo-leucémique. (*Soc. Péd.*, 21 décembre 1909 ; *Arch. Mal. Cœur, Vaiss., Sang*, 1910, p. 489).
- Traitement des anémies du nourrisson (*Rev. Méd. franç.*, septembre 1920, p. 85).
- TOURAINE (A.). — Sang et organes hémopoïétiques (Masson, 1934).
- VAQUEZ et GIROUX. — Ict. chron. acholurique avec splénomégalie. Ses relations avec l'anémie hémolytique. (*Bull. S. M. H.*, 8 novembre 1907).
- VAQUEZ et AUBERTIN. — Nature de l'anémie splénique myél. (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 14 mai 1904).
- WEBER. — Congenital developmental familial diseases : familial anemias and splenomegalies (*Practitioner*, 124 : 386-397, April 1930).
- WEIL (P. E.). — Ponction splénique dans les leucémies. (*Bull. S. M. H.*, 15 juin 1934).
- Ponction splénique dans les leucémies. (*Journ. Méd. Fr.*, n° 1, janvier 1922, t. XI).
- Transformation de splénomégalies chroniques en rates tumorales. (*Le Sang*, t. VII, n° 1, décembre 1942, et *Soc. Fr. Hématologie*, novembre 1932).
- *Revue de Méd.*, 1920, n° 2.
- WEIL (P. E.) et CHEVALLIER. — Maladie de Gaucher (*Paris Méd.*, t. XVI, n° 20, 15 avril 1926).
- WEIL (P. E.) et CLERC. — De la splénom. chron. avec anémie et myélémie. (*Arch. Gén. Méd.*, 12 décembre 1902, et *Rev. Mens. Mal. enf.*, 1903, p. 2).
- WEIL (P. E.) et GRÉGOIRE. — Indications opératoires dans les splénomégalies primitives, 27 juillet 1927.
- WIDAL, ABRAMI, BRULÉ. — Différenciation de plusieurs types d'ictère hémolytique par le procédé des hématies déplasmatisées. (*Presse Méd.*, 7 octobre 1907).
- Ictère hémolytique (*Rapp. au XII^e Cong. franç. de Méd. de Lyon*, 1911).
- A propos du rôle hémolytique de la rate normale. (*Soc. Biol.*, 4 mai 1912).
- *Traité de Médecine*, t. XVI.
- WINTER (S. J.). — Histiocytose lipoïde, type Niemann-Pick (*Am. J. of Dis. of Ch.*, mai 1932. Analyse in *Arch. de méd. des enf.*, juin 1935).
- WORINGER. — *Bull. Société de Pédiatrie*, 20 mars 1934



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS - ÉDITEURS 00 00

00 42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 00 00 00 LYON 00 00 00 00



